Synthese und Racemattrennung von Chloroquine-Analogen.

Ersatz der Methylgruppe
durch voluminösere Substituenten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Wunderlich
aus Nordhorn

Berlin 1985

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Synthese und Racemattrennung von Chloroquine-Analogen.

Ersatz der Methylgruppe durch voluminösere Substituenten

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Wunderlich
aus Nordhorn

Berlin 1985

Erstgutachter: Prof. Dr. P. Nickel

Zweitgutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1985

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn

Prof. Dr. P. Nickel

angefertigt. Ihm danke ich recht herzlich für seine Unterstützung, seine Geduld und stete Gesprächsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. G. Blaschke danke ich für die freundliche Aufnahme am Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster im Januar 1984 sowie für seine fördernden Hinweise. Frau C. Gurgel und Frau I. Volz danke ich für ihre hilfreiche Mitarbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0011

Für Dieter
meine Eltern
und meine Freunde

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Bedeutung der Malaria	1
1.1.1. Resistenzentwicklungen	5
1.1.2. Prophylaxe	7
1.1.3. Entwicklung von Chemotherapeutica	8
1.1.4. Neuere Entwicklungen	8
1.2. Stereoselektivität	10
1.3. Problemstellung und Zielsetzung	13
2. ZUSAMMENFASSUNG	14
3. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL	18
3.1. Syntheseweg	18
3.2. Herstellung von Chlorketonen	18
3.2.1. Über metallorganische Verbindungen	18
3.2.2. Durch Friedel-Crafts-Acylierung	24
3.3. Dialkylaminoketone	28
3.3.1. Aus Chlorketonen	28
3.3.2. Durch Alkylierung von Acylessigestern	33
3.4. Herstellung von Oximen	34
3.5. Herstellung von Diaminen	37
3.6. Synthese der Chloroquine-Analogen	46
3.7. Salze der Chloroquine-Analogen	51

Seite

4. GEWINNUNG VON ENANTIOMEREN 53

4.1. Durch Synthese 53

4.1.1. Aus optisch aktivem Edukt 55

4.1.2. Fermentativ 53

4.2. Durch Racemattrennung 54

4.2.1. Über diastereomere Derivate 54

4.2.1.1. Ester und Amide 54

4.2.1.2. Salze 54

4.2.2. Über Einschlußverbindungen 54

4.3. Durch Chromatographie an chiralen Polymeren 55

4.3.1. Naturstoffe 55

4.3.2. Synthetische Polymere 55

4.3.3. Beschichtete Säulen 56

4.4. Bestimmung der optischen Reinheit 56

4.4.1. Schmelzpunkte 56

4.4.2. Isotopenverdünnungsmethode 56

4.4.3. Spezifische Drehung 57

4.4.4. NMR-Spektroskopie 57

4.4.5. HPLC und GC 57

4.4.6. Flüssigkristalle 57

4.5. Versuche zur Racemattrennung 58

4.5.1. Chromatographisch 58

4.5.2. Über diastereomere Amide 59

4.5.3. Über diastereomere Salze 60

4.5.4. Bestimmung der optischen Reinheit 66

4.5.4.1. Über NMR-Spektroskopie 66

4.5.4.2. Über die spezifische Drehung 67

4.5.4.3. Über IR-Spektroskopie 68

Seite

5. BIOLOGISCHE PROFUNG 70

5.1. In-vivo-Testsysteme 70

5.1.1. Malaria der Vögel 70

5.1.2. Malaria der Nagetiere 70

5.1.3. Malaria der Affen 71

5.2. In-vitro-Testsysteme 72

5.2.1. Kurzzeitkulturen 73

5.2.2. Langzeitkulturen 73

5.2.3. Halbautomatische Technik 74

5.3. Ergebnisse der biologischen Prüfung 74

6. EXPERIMENTELLER TEIL 81

6.1. Allgemeine Angaben 81

6.2. Chemikalien- und Geräteverzeichnis 82

6.3. Computer als Hilfsmittel 83

6.4. Allgemeine Arbeitsmethoden 84

6.4.1. Herstellung der Dialkylaminoketone 84

6.4.1.1. Diethylaminoketone 84

6.4.1.2. Dimethylaminoketone 84

6.4.2. Herstellung der Oxime 85

6.4.3. Darstellung der Diamine 85

6.4.4. Freisetzung der Diamine aus ihren Salzen 86

6.4.5. Synthese der Chloroquine-Analogen 86

6.4.6. Säulenchromatographie an Al_2O_3 86

6.4.7. Herstellung von Salzen der Chloroquine-Analogen 87

6.4.8. Reinigungen durch Flüssig-Flüssig-Extraktion bei konstantem pH 88

Seite

6.4.9. Titrationsmethoden 89

6.4.10. Gaschromatographie 90

6.5. Arbeitsvorschriften 93

7. LITERATURVERZEICHNIS 160

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Bedeutung der Malaria

Die Malaria stellt ein ernstes Gesundheitsproblem dar. Verursacht durch Protozoen des Genus Plasmodium und übertragen durch Stechmücken der Gattung Anopheles, ist sie über weite Gebiete der Erde, vorzugsweise der Tropen, verbreitet.[1]

Abb. 1: Malariagürtel der Erde[2]

Es treten vier verschiedene humanpathogene Malariaerreger auf, die drei unterschiedliche Malariaformen hervorrufen:

1. Plasmodium vivax und ovale: M. tertiana
2. Plasmodium malariae: M. quartana
3. Plasmodium falciparum: M. tropica

Die beiden ersten Formen zeichnen sich durch vergleichsweise milde Krankheitsverläufe aus, persistierende Leberformen können jedoch zu Rezidiven führen. Eine unbehandelte M. tropica kann dagegen zum Tode führen, eine rechtzeitig erkannte aber rezidivfrei geheilt werden.

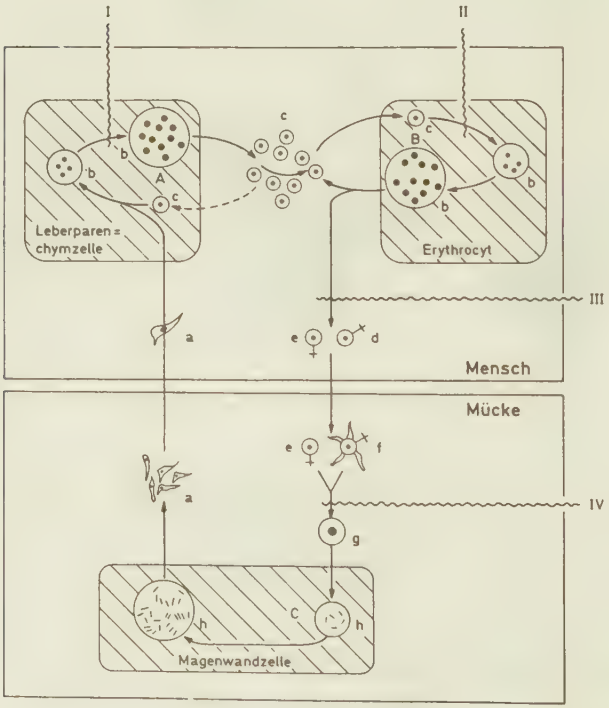


Abb. 2: Entwicklungszyklus der Plasmodien[3]

Durch den Stich einer infizierten Mücke werden Sporozoiten a in den Blutkreislauf injiziert. Diese sind jedoch nicht nachweisbar, sondern wandern sofort in die Leberparenchymzellen, wo sie sich zu Schizonten b entwickeln und sich zu Merozoiten c vermehren.

Diese exoerythrozytäre Phase A dauert ca. 7 bis 11 Tage und entspricht der Inkubationszeit. Die Merozoiten befallen dann Erythrozyten, bei M. tertiana und M. quartana befällt ein Teil der Merozoiten erneut Parenchymzellen, so daß es zu weiteren, für die Rezidive verantwortlichen, Cyclen A kommt.

Im Erythrozyten wachsen die Merozoiten wiederum zum Schizonten b, der nach 48 bis 72 Stunden platzt und Merozoiten entläßt, die andere Erythrozyten befallen usw. (erythrozytärer Cyclus B). Nach mehreren Cyclen B sind einige Merozoiten reif zur Umwandlung in die geschlechtlichen Formen der Mikrogametocyten d und Makrogameten e. Diese werden mit der Blutmahlzeit von der Mücke aufgenommen. In der Mücke entwickeln sich die Mikrogametozyten d zu geschlechtsreifen Mikrogameten f. Nach Vereinigung mit Makrogameten e entstehen die Zygoten g, aus denen sich über Ookinete und Oozysten die Sporozysten h entwickeln. Letztere wachsen in der Magenwandzelle heran, platzen und entlassen Sporozoiten a in die Leibeshöhle und von dort aus in die Speicheldrüse der Mücke. Der Entwicklungszyklus C in der Mücke ist stark temperaturabhängig und kann 7 bis 30 Tage dauern.

Wirkungsspektrum der Malariamittel

Der Entwicklungszyklus kann an vier Stellen durch Chemotherapeutica unterbrochen werden:

I : Gewebsschizontozide Mittel greifen sowohl in die primäre Entwicklung des Sporozoiten (prophylaktisch) als auch in die sekundären Leberzyklen der Merozoiten (rezidiv-verhütend) ein.

II : Blutschizontozide Mittel greifen in die Schizontenentwicklung im Erythrozyten ein (suppressiv).

III: Gametozytozide Mittel verhindern die Übertragung vom Menschen auf die Mücke.

IV : Sporontozide hemmen die Parasitenentwicklung in der Mücke.

Substanz	gewebs-schizontozid		blutschi-zontozid	game-tozid	sporon-tozid
	prophy-laktisch	rezidiv-verhütend			
Chinin X			+	+	
8-Aminochinoline	+	+	(+)	+	+
4-Aminochinoline			+		
9-Aminoacridine			+		
Sulfonamide	+		(+)		+
Biguanide	+		(+)		+
Pyrimethamin III	+		(+)		+
Mefloquine VII			(+)		
Quinghaosu VIII			+		

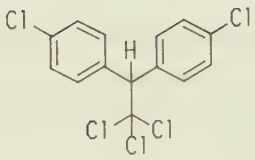
Tab. 1: Wirkungsspektrum

Ungefähr 25 % der Menschheit lebt in Endemiegebieten, jährlich erkranken etwa 200 Millionen Menschen. Allein in Afrika sterben ca. eine Million Kinder jährlich an der Infektion. In den Endemiegebieten herrscht ein Circulus vitiosus: Menschen werden krank, weil sie arm sind, ärmer weil sie krank sind und kränker weil sie ärmer werden.[4]

Gewaltige Anstrengungen wurden in der Mitte der fünfziger Jahre unternommen, um diese Seuche auszurotten. Die UNO startete 1957 eine Großkampagne mit dem Ziel der Malariaeradikation. Nach anfänglichen sehr guten Erfolgen - im klassischen Malarialand Indien galt die Malaria 1966 als besiegt - scheiterte das Vorhaben am Auftreten von Resistenzen - bei den Anopheles gegen Insektizide und bei den Plasmodien gegen Chemotherapeutica.

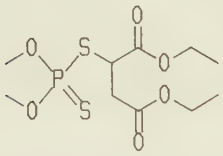
1.1.1. Resistenzentwicklungen

Mit großem Erfolg war DDT I jahrelang zur Insektenvernichtung benutzt worden. Es wurde als geradezu ideales Insektizid angesehen, da die Wirkung lange Zeit anhält und da es zudem billig und für Säugetiere wenig toxisch ist. Im Laufe der Zeit führte der Dauergebrauch jedoch zu erheblichen Störungen des biologischen Gleichgewichtes. Außerdem entwickelten die Insekten gegen DDT eine Resistenz der Art, daß durch enzymatische Abspaltung von Chlorwasserstoff das für Insekten nicht toxische 1,1 Di-(4-chlor-phenyl)-2,2-dichlorethen entsteht.[5]



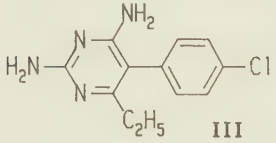
I

DDT wurde daher von Organophosphor-Verbindungen, hauptsächlich Malathion II, abgelöst.

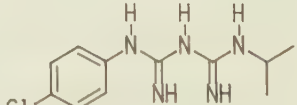


II

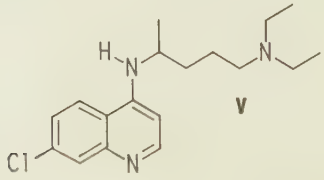
Seit den sechziger Jahren häufen sich die Berichte über Resistenzen gegen Chemotherapeutica. Handelte es sich zunächst um den Wirkungsverlust von Pyrimethamin III und Proguanil IV, so folgte bald eine wesentlich schlimmere Resistenzbildung von P. falciparum gegen Chloroquine V.



III



IV



V

Man unterscheidet folgende Resistenzgrade:[6]

RI : 7 Tage nach Therapiebeginn sind im Blut keine Plasmodien mehr nachweisbar; sie erscheinen jedoch innerhalb von 21 Tagen wieder im Blut.

RII: Die Anzahl der Plasmodien wird unter der Behandlung verringert, sie sind jedoch auch noch nach 7 Tagen im Blut nachweisbar.

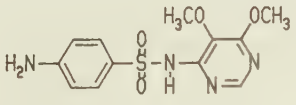
RIII: Die Anzahl der Parasiten wird nicht wesentlich beeinflußt.

Hauptsächliche Resistenzgebiete für Chloroquine sind Südamerika und Südostasien.

1.1.2. Prophylaxe

Bei Reisen in Malariagebiete ist eine Chemoprophylaxe nicht nur sinnvoll, sondern dringend angeraten. Zwar kann sie auch keinen absoluten Schutz bieten, jedoch wird das Erkrankungsrisiko stark gemindert.

Als Grundprophylaxe werden weltweit 4-Aminochinoline empfohlen. In Gebieten, in denen Chloroquine-resistente P. falciparum-Stämme vorkommen, wird zusätzlich die Einnahme einer Kombination von Pyrimethamin III mit Sulfadoxin VI (Fansidar^{R}) empfohlen. Resistenzen gegen diese Kombination sind allerdings auch schon weit verbreitet.[6]



VI

1.1.3. Entwicklung von Chemotherapeutica

Die Entwicklung der Chemotherapeutica gegen Malaria läßt sich in drei große Abschnitte gliedern:

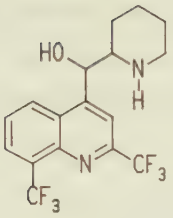
1. Bedingt durch den Ersten Weltkrieg wurden die Vorräte an Chinin knapp. Dadurch begann eine fieberhafte Suche nach neuen Antimalariamitteln, aus der zunächst die Synthese der 8-Aminochinoline, später die der 4-Aminochinoline und der 9-Aminoacridine resultierte.

2. Während des Zweiten Weltkrieges wurden in den USA tausende von Substanzen biologisch getestet.[7] Gleichzeitig wurden in England die Biguanide entwickelt.[8]

3. In der Zeit des Vietnam-Krieges, bedingt durch das vermehrte Auftreten chloroquine-resistenter P. falciparum-Stämme, wurden in den USA über 100.000 Verbindungen verschiedener Substanzklassen auf ihre Malariawirksamkeit getestet. Trotzdem wurden keine wesentlichen Neuheiten gefunden.

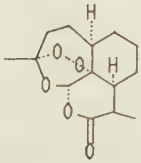
1.1.4. Neuere Entwicklungen

Mefloquine VII wurde 1971 synthetisiert.[9] Es gehört in die Gruppe der Chinolinmethanole und ist z.Zt. das Mittel der Wahl bei multiresistenter P. falciparum-Malaria. Da sich Resistenzen in vitro sehr leicht induzieren lassen, wird es nur kurativ eingesetzt. Zur Prophylaxe sollte es - um der Resistenzentwicklung vorzubeugen - nur in Verbindung mit zwei weiteren Malariamitteln angewendet werden.



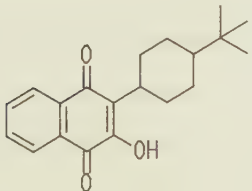
VII

Quinghaosu VIII ist ein Wirkstoff von Artemisia annua L., einer Pflanze, die seit zwei Jahrtausenden in China zur Malaria-Behandlung verwendet wird. Es wurde 1972 isoliert[10,11] und 1982 bei Hoffmann-La Roche synthetisiert.[12] Obwohl es nur blutschizontozid wirkt, wird es wegen seines schnellen Wirkungseintritts und seiner niedrigen Toxizität besonders bei chloroquine-resistenter, cerebraler Malaria geprüft.



VIII

Vielversprechend sind auch Neuentwicklungen der Fa. Wellcome, London.[13] BW 58 C IX, ein Naphthochinon, ist in vitro gegen P. falciparum 650 mal so wirksam wie Chloroquine.



IX

Trotz vielfältiger Bemühungen und wegen der enormen Anpassungsfähigkeit der Plasmodien an neue Chemotherapeutica ist es bisher nicht gelungen, ein allen Anforderungen genügendes Medikament aufzufinden.

Die Malaria bleibt ein ungelöstes Problem großen Ausmaßes, dessen Lösung eine dringende und aktuelle Aufgabe für die Forschung darstellt.

1.2. Stereoselektivität

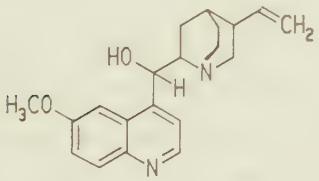
Bei Naturstoffen, die Asymmetriezentren enthalten (Aminosäuren, Alkaloide, Hormone, Vitamine etc.) kommt in der Natur in der Regel nur eines der möglichen Stereoisomere vor. Dagegen werden ca. 80 % aller synthetischen Wirkstoffe, die Asymmetriezentren enthalten, als Racemate angewandt, häufig auch dann, wenn unterschiedliche Wirkungen der Enantiomeren zu erwarten oder sogar nachgewiesen sind.

Unterschiedliche Wirkungen von Stereoisomeren sind in vielen Fällen nachgewiesen worden. Dabei sind folgende Beobachtungen gemacht worden:[14]

1. ein Isomer ist wirksam, das andere nicht (Chloramphenicol)
2. ein Isomer wirkt als Agonist, das andere als Antagonist (Isoprenalin, Insektizide, Barbiturate)
3. nur ein Isomer wirkt teratogen (Thalidomid)
4. eines der Isomeren hat eine zusätzliche positive Wirkung (Bupivacain)
5. ein Isomer ist wirksam, das andere toxisch (Penicillamin)

Auch bei den Malariamitteln wurden unterschiedliche Wirkungen von Stereo-Isomeren gefunden: Das älteste Malariamittel, Chinin X, 1820 von CAVENTOU und PELLETIER aus der Chinarinde isoliert, erlebt heute in der Heilung von P. falciparum-resistenter Malaria eine Renaissance. Vergesellschaftet mit Chinin tritt Chinidin in der Chinarinde auf. Die Konstitution der Chinaalkaloide wurde von SKRAUP, KÖNIGS und RABE[15] geklärt. Danach unterscheiden sich Chinin und Chinidin in der Konfiguration an C8 und C9.

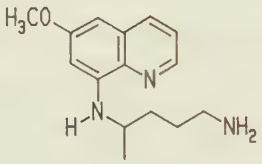
Nach neueren klinischen Untersuchungen[16] soll Chinidin etwa 3mal so wirksam sein wie Chinin.



X

Auch die synthetischen Malariamittel wurden untersucht. Primaquine XI wurde von CAROLL et al.[17] über Komplexbildung mit α-(2,4,5,7-Tetranitro-9-fluorenylidenaminooxy)propionsäure aufgetrennt. Die pharmakologische Untersuchung ergab, daß sowohl das Racemat als auch die beiden Enantiomeren die gleiche curative Wirkung aufweisen. In der Toxizität konnten allerdings an Affen erhebliche Unterschiede festgestellt werden: (-) Primaquine ist 3- bis 5mal so toxisch wie (+) Primaquine und etwa 2mal so toxisch wie das Racemat.[18] Diese Ergebnisse sind besonders wichtig für die Behandlung von Patienten mit Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel. Sie könnten mit (+)-Primaquine wahrscheinlich von P. vivax-Infektionen geheilt

werden, ohne das Auftreten einer akuten Hämolyse befürchten zu müssen.



XI

Mefloquine VII wurde über 3-Brom-8-campher-sulfonsäure in seine Isomeren gespalten; die optische Reinheit sowie die absolute Konfiguration wurden bestimmt.[19] In den vier Isomeren konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer Malariaaktivität gefunden werden.

RIEGEL und SHERWOOD[20] hatten eine Racemattrennung des Chloroquins V als Bromcamphersulfonat beschrieben. Die Prüfung ergab, daß beide Enantiomere gleiche Wirksamkeit bei gleicher Toxizität aufwiesen.[21] So wurde Chloroquine Lehrbuchbeispiel[22] für einen Arzneistoff, dessen Enantiomere entgegen aller Erfahrung gleiche Wirkungen entfalten.

Später widerlegte BLASCHKE[23] diese Ergebnisse. Ihm war es gelungen, Chloroquine in 100 %iger optischer Reinheit durch Trennung an optisch aktiven Säulen bzw. durch Synthese aus optisch aktiver Novoldiaminbase zu erhalten. Bei der Prüfung auf Malariawirksamkeit[24,25] wurde gefunden, daß das (+)-Enantiomere etwa 3,5mal so wirksam ist wie die linksdrehende Form, daß es aber nicht stark genug wirksam ist, um eine vorhandene Resistenz zu brechen.

Die Aktivitätsunterschiede zwischen (+)-Form und Racemat sind so gering, daß sich die teure Auftrennung nicht lohnt. Das wirksamere

(+)-Enantiomere wird daher kaum eine praktische Bedeutung für Therapie und Prophylaxe der Malaria erlangen können.

1.3. Problemstellung und Zielsetzung

Aus obigem Befund läßt sich vermuten, daß die Methylgruppe am chiralen C-Atom im (-) Chloroquine so angeordnet ist, daß eine optimale Anlagerung von (-) Chloroquine an den für die Wirkung verantwortlichen Rezeptor nicht mehr möglich ist. Dies führt zu verminderter Wirksamkeit.

Sollte diese Hypothese zutreffen, dann wäre zu erwarten, daß ein Ersatz der Methylgruppe durch größere Substituenten zu noch größeren Unterschieden in der Wirksamkeit der Enantiomeren führt. Daher sollte in der vorliegenden Arbeit versucht werden, Chloroquine-Analoge mit Isopropyl-, Phenyl- und Benzyl-Substituenten herzustellen und sie in ihre Enantiomeren zu spalten.

Von den Substanzen sollten für ein erstes biologisches Screening mindestens 500 mg hergestellt werden. Für die vorgesehene parenterale Applikation sollten sie in wasserlöslicher Form vorliegen. Diese Forderung wird von den Naphthalin-1,5-disulfonsäure-Salzen erfüllt.

2. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung und Racemattrennung von sechs Chloroquine-Analogen berichtet.

Anstelle der Methylgruppe im 7-Chlor-4(4-diethylamino-1-methylbutylamino)chinolin wurde ein Isopropyl-, Phenyl- oder Benzylrest eingeführt. Als endständige Gruppe enthalten die Verbindungen entweder einen Diethylamino- oder einen Dimethylaminorest. Die zur Einführung der Seitenketten erforderlichen Diamine wurden nach bekannten Verfahren hergestellt. Dazu wurden die entsprechenden Chlorketone **1** mit Diethyl- bzw. Dimethylamin **2** zu den Dialkylaminoketonen **3** umgesetzt.

Die Benzyldialkylaminopropylketone **3c,f** wurden durch Alkylierung von Benzoylessigester gewonnen. Die Dialkylaminoketone **3** wurden zu Oximen **4** umgesetzt, welche anschließend mit Al-Ni-Legierung zu Diaminen **5** reduziert wurden. Die Reinigung der Diamine **5** erfolgte durch kontinuierliche Flüssig-Flüssig-Extraktion bei konstantem pH (6.4.8.).

Die Reinheit sämtlicher Substanzen wurde gaschromatographisch überprüft. Die Diamine **5** wurden in einer Phenolschmelze mit 4,7-Dichlorchinolin zu den Chloroquine-Analogen **6** umgesetzt. Zur biologischen Prüfung wurden die Basen **6** mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure in die entsprechenden Salze **7** überführt.

Eine Racemattrennung der Chloroquine-Analogen **6** über diastereomere Salze oder über SC an chiralen Sorbentien gelang nicht.

Für die Synthese der Enantiomeren von **6b** und **6e** wurden daher die Emantiomeren der Diamine **5b** und **5e** eingesetzt. Diese konnten aus den Racematen **5b** und **5e** über diastereomere Salze mit (+)/(-) Di-O,O'-p-toluylweinsäure erhalten werden. Die Substanzen **5a, c, d** und **f** wurden im analytischen Maßstab getrennt, **5b** und **5e** im präparativen Maßstab. (+) und (-) **5b** sowie (+) und (-)**5e** wurden ebenfalls zu den entsprechenden Chloroquine-Analogen umgesetzt.

Die Strukturen aller Substanzen sind IR-, ^{1}H-NMR- und massenspektroskopisch gesichert. Die optische Reinheit wurde über die spezifische Drehung untersucht.

Die biologische Prüfung an mit Plasmodium berghei infizierten Mäusen ergab, daß die Racemate **6** ähnlich wirksam sind wie Chloroqine. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Enantiomere (+)/(-)6b liegen z.Zt. noch nicht vor.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Substanzen hergestellt (mit * versehene Substanzen sind bereits bekannt):

6-Chlor-2-methyl-hexan-3-on **1a**

6-Diethylamino-2-methyl-hexan-3-on **3d** *

6-Dimethylamino-2-methyl-hexan-3-on **3a**

6-Diethylamino-2-methyl-hexan-3-on-oxim **4d** *

6-Dimethylamino-2-methyl-hexan-3-on-oxim **4a**

3-Amino-6-diethylamino-methylhexan **5d** *

3-Amino-6-dimethylamino-2-methylhexan **5a**

7-Chlor-4-(4-diethylamino-1-isopropylbutylamino)chinolin **6d**

7-Chlor-4-(4-dimethylamino-1-isopropylbutylamino)chinolin **6a**

4-Chlor-1-phenylbutan-1-on **1b** *

4-Diethylamino-1-phenylbutan-1-on **3e** *

4-Dimethylamino-1-phenylbutan-1-on **3b**

4-Diethylamino-1-phenylbutan-1-on-oxim **4e** *

4-Dimethylamino-1-phenylbutan-1-on-oxim **4b**

1-Amino-4-diethylamino-1-phenylbutan **5e** *

1-Amino-4-dimethylamino-1-phenylbutan **5b**

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenyl butylamino) chinolin **6b**

5-Diethylamino-1-phenyl-pentan-2-on **3f** *

5-Dimethylamino-1-phenyl-pentan-2-on **3c**

5-Diethylamino-1-phenyl-pentan-2-on-oxim **4f** *

5-Dimethylamino-1-phenyl-pentan-2-on-oxim **4c**

2-Amino-5-diethylamino-1-phenylpentan **5f** *

2-Amino-5-dimethylamino-1-phenylpentan **5c**

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin **6f**

7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin **6c**

(-)1-Amino-4-diethylamino-1-phenyl butan-di-O,O'-p-toluyl-L-tartrat(-) **27e**

(+)1-Amino-4-diethylamino-1-phenylbutan-di-O,O'-p-toluyl-D-tartrat(+) **27e**

(-)1-Amino-4-dimethylamino-1-phenylbutan-di-O,O'-p-toluyl-L-tartrat(-) **27b**

(+)1-Amino-4-dimethylamino-1-phenylbutan-di-O,O'-p-toluyl-D-tartrat(+) **27b**

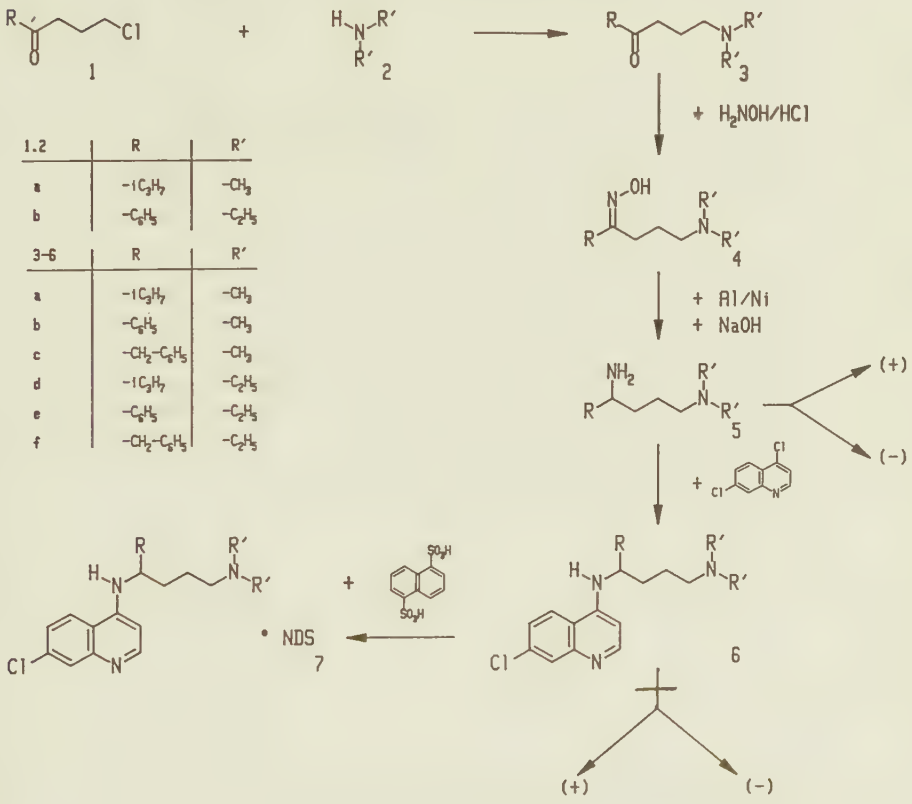
(-)7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (-) **6e**

(+)7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (+) **6e**

(-)7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (-) **6b**

(+)7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (+) **6b**

Formelschema 1



1.2	R	R′
a	$-iC_3H_7$	$-CH_3$
b	$-C_6H_5$	$-C_2H_5$

3–6	R	R′
a	$-iC_3H_7$	$-CH_3$
b	$-C_6H_5$	$-CH_3$
c	$-CH_2-C_6H_5$	$-CH_3$
d	$-iC_3H_7$	$-C_2H_5$
e	$-C_6H_5$	$-C_2H_5$
f	$-CH_2-C_6H_5$	$-C_2H_5$

3. Chemisch-theoretischer Teil

3.1. Syntheseweg

In Formelschema 1 ist der Syntheseweg wiedergegeben, auf dem die Chloroquine-Analogen hergestellt wurden. Wie man erkennt, werden folgende Syntheseschritte durchgeführt:

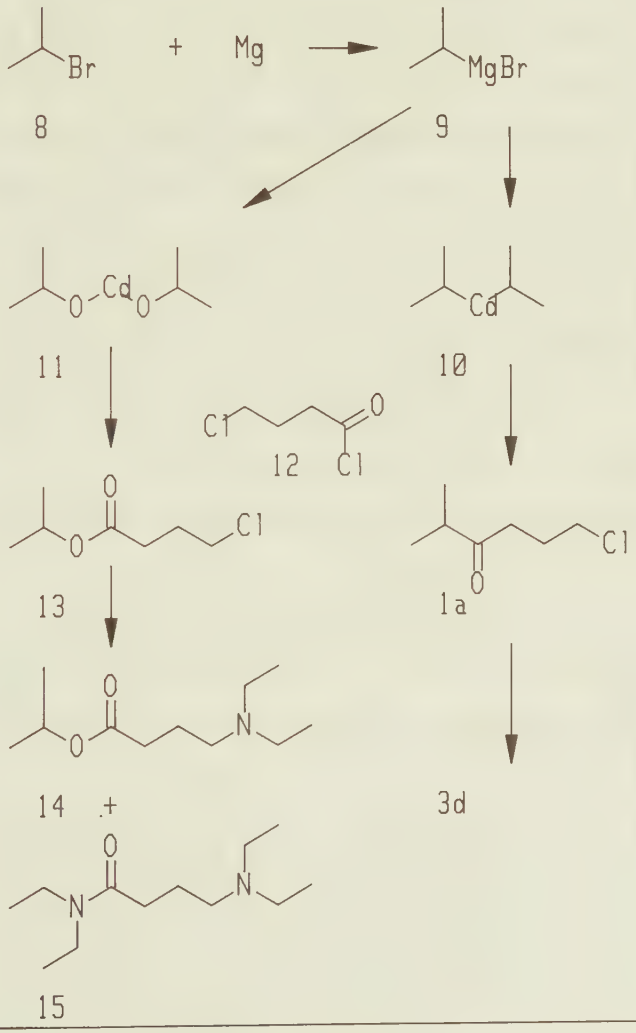
1. Darstellung der Chlorketone **1**
2. Umsetzung zu Dialkylaminoketonen **3**
3. Umwandlung in Oxime **4**
4. Reduktion der Oxime zu den Diaminen **5**
5. Enantiomerentrennung über diastereomere Salze
6. Umsetzung der Diamine **5** mit 4,7-Dichlorchinolin zu den Chloroquine-Analogen **6**
7. Salzbildung **7**

3.2. Herstellung der Chlorketone 1

3.2.1. Über metallorganische Verbindungen

Bei der Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Estern oder Säurechloriden entstehen überwiegend tertiäre Alkohole. Andere metallorganische Verbindungen sind weniger reaktionsfähig. So entstehen bei der Reaktion von Organo-Zink-Verbindungen mit Säurechloriden überwiegend Ketone.[26] Noch spezifischer reagieren Organo-Cadmium-Verbindungen.[27] Die Organo-Cadmium-Verbindungen R_2Cd wurden von mir zur Synthese der Chlorketone eingesetzt.

Formelschema 2



Die Cadmiumverbindungen R_2Cd wurden aus den entsprechenden Grignard-Verbindungen RMgX durch Umsetzen mit trockenem $CdCl_2$ hergestellt. Entscheidend für die Ausbeute ist eine quantitative Umsetzung der Grignard-Verbindung RMgX mit $CdCl_2$ zu R_2Cd.

Nach Zugabe von $CdCl_2$ entsteht eine Suspension. Da die Umsetzung von Partikelgröße und Rührgeschwindigkeit abhängig ist, ist es wichtig, bei 130 °C getrocknetes feinst gepulvertes $CdCl_2$ einzusetzen und mit einem KPG-Rührer mit hoher Geschwindigkeit (500 U/min) zu rühren.

Der Nachweis der Grignard-Verbindung ist prinzipiell mit Michlers Keton (4,4'-Bis[dimethylamino]benzophenon) möglich.[28] Allerdings bereitete die Probenentnahme erhebliche Schwierigkeiten. Da die Proben feuchtigkeits- und luftempfindlich sind, zersetzten sie sich leicht nach Entnahme aus dem Reaktionsgefäß vor der Umsetzung mit dem Reagenz.

Nach einigen Variationen der Probenentnahme wurde davon ausgegangen, daß sich das $CdCl_2$ nach zwei Stunden quantitativ umgesetzt hatte. Zu der Suspension von R_2Cd wurde dann Chlorbuttersäurechlorid zugetropft.

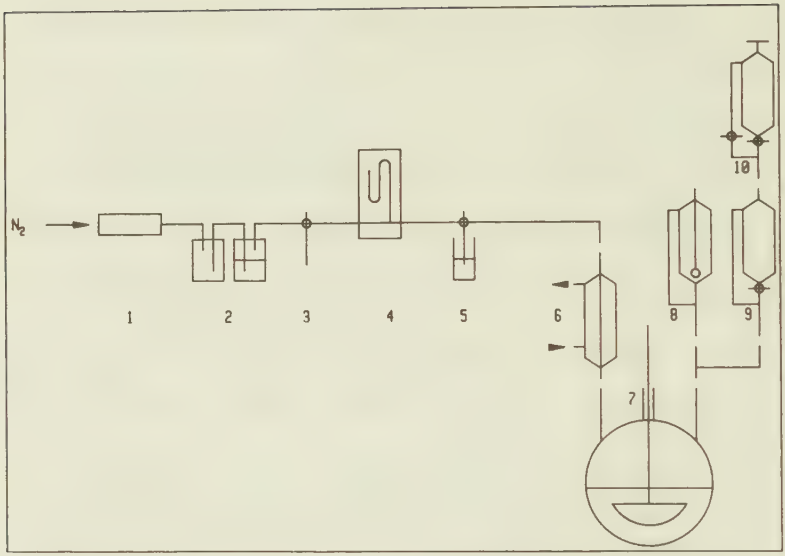
Bei der Ketonsynthese entstehen oft Nebenprodukte. Wird ein Überschuß an Cadmiumverbindung eingesetzt, von einigen Autoren zur Ausbeutesteigerung empfohlen,[29] so kann dies leicht zur Bildung tertiärer Alkohole führen. Zum anderen kann durch Anwesenheit von Luftsauerstoff die Cadmiumverbindung zum Cadmiumdialkanolat oxidiert werden, das mit dem Säurehalogenid zum entsprechenden Ester reagiert. Diese Reaktion tritt besonders dann auf, wenn die Umset-

zung in der Kälte, d.h. ohne schützende Etherdampfschicht ausgeführt wird.

Obwohl bekannt ist, daß Diisopropyl-Cadmium-Verbindungen licht- und temperaturempfindlich sind, wurde über Umsetzungen bei 0 °C und bei Raumtemperqaur berichtet. 6-Chlor-2-methyl-hexan-3-on **1a** wurde in Anlehnung an die allgemeinen Vorschriften von GILMAN und NELSON[27] zunächst bei 0 °C und ohne Schutzgas hergestellt. Aus den GC-Analysen war ersichtlich, daß ein Nebenprodukt zu etwa 50 % entstanden war. Anhand des Massenspektrums, das die Bruchstücke m/z: 88 ($C_3H_7 - C(=O)-O$) und m/z: 60 ($C_3H_7 - OH$) zeigte, war erkenntlich, daß der entsprechende Chlorbuttersäureisopropylester ($C_3H_7 - O - C(=O) - (CH_2)_3 - Cl$) entstanden sein mußte.

Versuche, das Keton **1a** und den Ester **13** präparativ zu trennen, waren nicht erfolgreich. Deshalb wurde die Mischung von **1a** und **13** mit Diethylamin umgesetzt. Aus **1a** entstand **3d**. Aus dem Ester **13** ist bei dieser Umsetzung die Entstehung des Esters **14** und des Amids **15** zu erwarten.

14 und **15** lassen sich verseifen. Durch Kochen des Rohproduktes mit 6N HCl konnten **14** und **15** erfolgreich von **3d** abgetrennt werden. Daraufhin wurden die Reaktionsbedingungen dahingehend geändert, daß der Ansatz unter Begasung mit nachgereinigtem Stickstoff und zusätzlicher Zwischenschaltung einer Sauerstoffadsorber-Patrone (Oxisorb, Fa. Messer Griessheim) durchgeführt wurde (Abb. 3). Jedoch änderte sich das Peakverhältnis von Haupt- und Nebenprodukt nur unwesentlich.



1. Oxisorb-Patrone
2. Gaswaschflaschen
3. Anschluß zur Wasserstrahlpumpe
4. Manometer
5. Überdruckventil
6. Intensivkühler
7. KPG-Rührer
8. Pulvertrichter
9. Tropftrichter mit Druckausgleich
10. Tropftrichter mit Druckausgleich und zusätzlichem Hahn

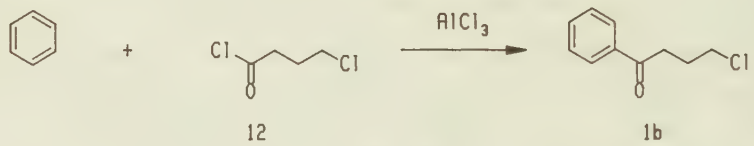
Abb. 3.

Die Entstehung eines Esters beim Arbeiten unter völligem Sauerstoff-Ausschluß überraschte sehr. Die einzige Erklärung hierfür ist die Annahme, daß unter den Reaktionsbedingungen der als Lösungsmittel verwendete Ether durch das Säurechlorid gespalten wird.[30] Allerdings wäre bei einer solchen Spaltung die Entstehung eines Ethylesters zu erwarten. Die Fragmente mit den Massen 88 und 60 im MS-Spektrum deuten aber auch bei diesem Ansatz auf einen Isopropylester. Die Entstehung eines Isopropylesters wäre unter Beteiligung von überschüssigem Isopropylbromid denkbar. Aus diesem könnte mit den bei der Etherspaltung entstehenden Cadmiumalkoxiden ein Ethyl-isopropylether entstehen, aus dem bei einer anschließenden Spaltung der Isopropoxyrest resultieren könnte.

Es ist bekannt, daß tertiäre Butyl-Cadmium-Verbindungen nur bei tiefen Temperaturen stabil sind.[27] Deshalb wurden die folgenden Versuche bei tieferen Temperaturen durchgeführt.

Der Anteil des Nebenproduktes ging mit fallender Reaktionstemperatur stark zurück. Bei -20 ^{o}C betrug er noch ca. 27 %, bei -50 ^{o}C konnte das Keton fast rein isoliert werden. Spätere Ansätze lieferten auch bei Begasung mit nicht über Oxisorb nachgereinigtem N_2 reproduzierbare, gute Ergebnisse; die N_2-Begasung wurde jedoch beibehalten.

Formelschema 3



12 1b

3.2.2. Chlorketone durch Friedel-Crafts-Acylierung 1b

4-Chlor-1-phenylbutan-1-on **1b** war unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie **1a** zu erhalten. Eine kleine Verunreinigung konnte nach der Vorschrift von CONANT[31] durch Umkristallisation aus Petrolether(Kp 40 - 60°) bei -30 °C leicht entfernt werden.

Phenylketone sind jedoch durch Friedel-Crafts-Acylierung wesentlich einfacher zugänglich. In den folgenden Ansätzen wurde **1b** aus Benzol und 4-Chlorbuttersäurechlorid **12** nach JANSSEN[32] in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Strukturbeweis

Die Diamine **5d-f** und ihre Vorstufen sind im Zusammenhang mit der Synthese von Quinacrine-Analogen in den vierziger Jahren synthetisiert worden.[33,34] Spektrale Daten sind nicht bekannt. Deshalb werden in dieser Arbeit an ausgewählten Beispielen auch ^{1}H-NMR- und Massenspektren bekannter Verbindungen diskutiert.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **1b** (Abb. 4 und Abb. 5) tritt das Signal der beiden aliphatischen Protonen H-2 wegen des elektronenziehenden Effektes der Corbonylgruppe bei tiefstem Feld in Resonanz. Es erscheint bei 3,7 ppm als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von J = 6,6 Hz.

Die Protonensignale für H-4 werden bei 3,2 ppm ebenfalls als Triplett (J = 6,6 Hz) registriert. Wegen ihrer Mittelstellung koppeln die Protonen H-3 sowohl mit H-2 als auch mit H-4. Daher erscheint das Signal für H-3 als Quintett bei 2,2 ppm mit einer Kopplungskonstanten von J = 6,6 Hz.

Die fünf aromatischen Protonen werden zwischen 7,48 ppm und 8,01 ppm registriert. Die durch die benachbarte Carbonylgruppe stark entschirmten, gleichwertigen Protonen H-2' und H-6' erscheinen bei tiefstem Feld (8,01 ppm). Sie ergeben ein Dublett vom Triplett wegen der ortho-Kopplung (J = 7,0 Hz) mit H-3' bzw. H-5' und der meta-Kopplung (J = 1,4 Hz) mit H-4'.

Proton H-4', in p-Stellung zur Carbonylgruppe stehend, erscheint wegen der ortho-Kopplung mit H-3' bzw. H-5' und der meta-Kopplung mit H-2' bzw. H-6' als Triplett vom Triplett bei 7,62 ppm (J_o = 7,0 Hz; J_m = 1,4 Hz). H-3' und H-5' sind gleichwertig.

H-3' koppelt mit H-2' und H-4' (ortho) und mit H-5' (meta). H-5' zeigt eine ortho-Kopplung mit H-4' und H-6' sowie eine meta-Kopplung mit H-3'. Das Aufspaltungsmuster ist auch ein Triplett vom Triplett. Es erscheint bei 7,51 ppm mit J_o = 7,0 Hz und J_m = 1,4 Hz.

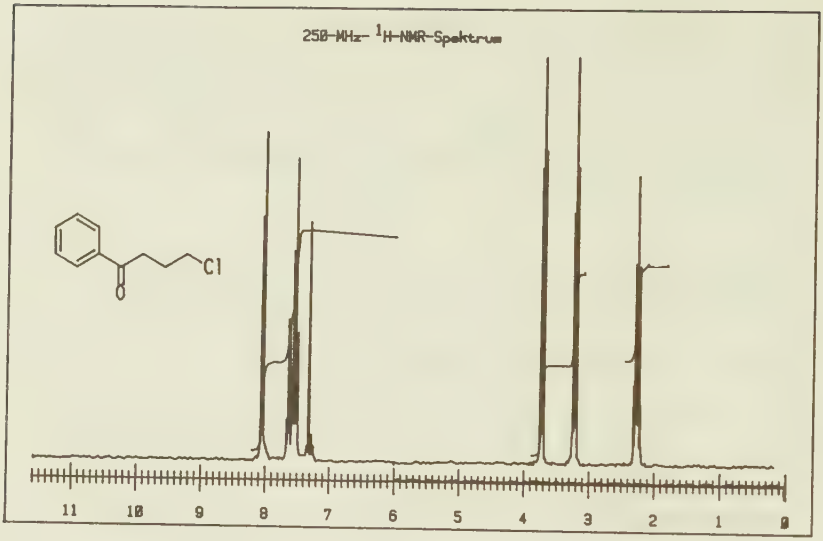


Abb. 4: ^{1}H - NMR-Spektrum von 1b

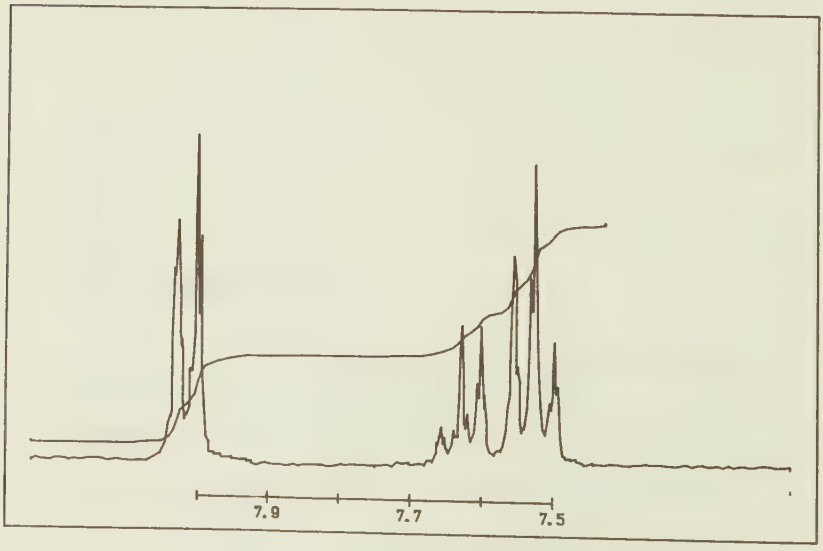


Abb. 5: ^{1}H - NMR-Spektrum von 1b. Spreizung des Aromatenbereiches

Das Massenspektrum (Abb. 6) zeigt einen für Chlor enthaltende Verbindungen typischen Molpeak im Verhältnis 3 : 1 (m/z: 182/184). Es treten zwei konkurrierende Abbauwege auf:

1. die Mc-Lafferty-Umlagerung, aus der das charakteristische Bruchstück m/z: 120 entsteht und
2. die α-Spaltung, die an den Fragmenten m/7: 105, m/z: 77 und m/z: 51 (Aromatenabbau) erkenntlich ist.

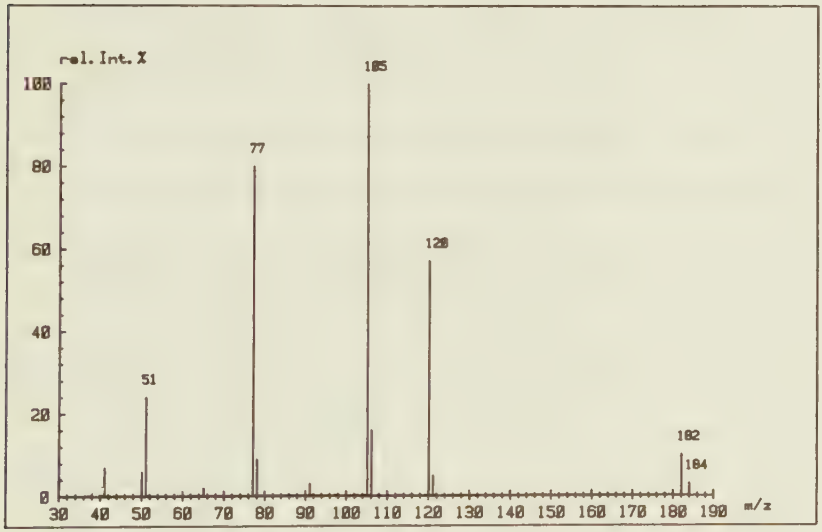


Abb. 6: Massenspektrum von 1b

3.3. Dialkylaminoketone 3a,b,d,e

3.3.1. Aus Chlorketonen 1

Die Dialkylaminoketone **3a,b,d,e** wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von WILLSTÄTTER[35] durch Umsetzen der entsprechenden Chlorketone **1a,b** mit Diethyl- bzw. Dimethylamin hergestellt.

Die erforderliche Reaktionszeit ist stark temperaturabhängig. In einem Versuch wurde die Mischung aus Chlorketon und Dialkylamin bei Raumtemperatur stehengelassen. Es trat sehr bald Kristallbildung ein. In definierten Zeitabständen wurde eine Probe entnommen und das abgespaltene Cl^- titriert. Daraus wurde die Reaktionsdauer abgeleitet. Bei höherer Temperatur läuft die Reaktion schneller ab. Dies macht ein Arbeiten im Autoklaven erforderlich.

Optimale Temperatur und Reaktionsdauer wurden für jedes Präparat experimentell in Vorversuchen im mmol-Maßstab ermittelt. Nach der Reaktion wurde der gesamte Ansatz in einen Meßkolben überführt. Nach Ansäuern mit Essigsäure wurde mit Wasser aufgefüllt. Eine Probe dieser Lösung wurde mit $AgNO_3$ titriert. Aus dem Chloridgehalt konnte auf die prozentuale Umsetzung geschlossen werden.

Es wurde beobachtet, daß die Ausbeute stark vom Dampfdruck über der Mischung, und damit von der Füllhöhe des Autoklaven, abhängig war. Die besten Ausbeuten wurden erzielt, wenn der Autoklav zu etwa 75 % gefüllt war.

Bei einigen Ansätzen wurden sehr tief gefärbte Reaktionsprodukte erhalten. Bei der Aufarbeitung traten braune Niederschläge auf, die

als $Fe(OH)_3$ identifiziert werden konnten. Dieser Befund war sehr überraschend, da die Autoklaven aus Edelstahl V2A bestehen, von dem angenommen werden sollte, daß er auch gegenüber aggressiven Substanzen beständig ist. Die Störungen konnten durch Verwendung von Glaseinsätzen leicht behoben werden.

Strukturbeweis

Das Massenspektrum von **3b** ist bei WAGNER[36] diskutiert worden. Stellvertretend für die Dialkylamino-Ketone sollen an dieser Stelle die Spektren von **3a** besprochen werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 7 und Abb. 8) erscheinen die Methylgruppen des Isopropylrestes als Dublett bei 1,05 ppm mit $J = 7{,}1$ Hz, das Methinproton als Multiplett bei 2,57 ppm. Für die Protonen der Dimethylaminogruppe erscheint ein scharfes Singulett bei 2,17 ppm. Die der Carbonylgruppe benachbarten Methylenprotonen treten als Multiplett bei 2,18 ppm in Resonanz, die der Dimethylaminogruppe benachbarten Methylenprotonen erscheinen bei 2,45 ppm als Triplett mit $J = 7{,}1$ Hz.

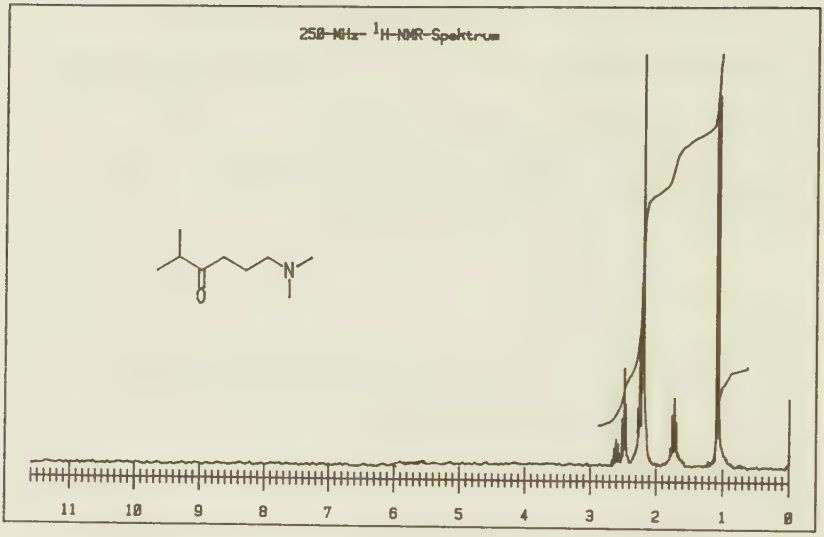


Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum von 3a

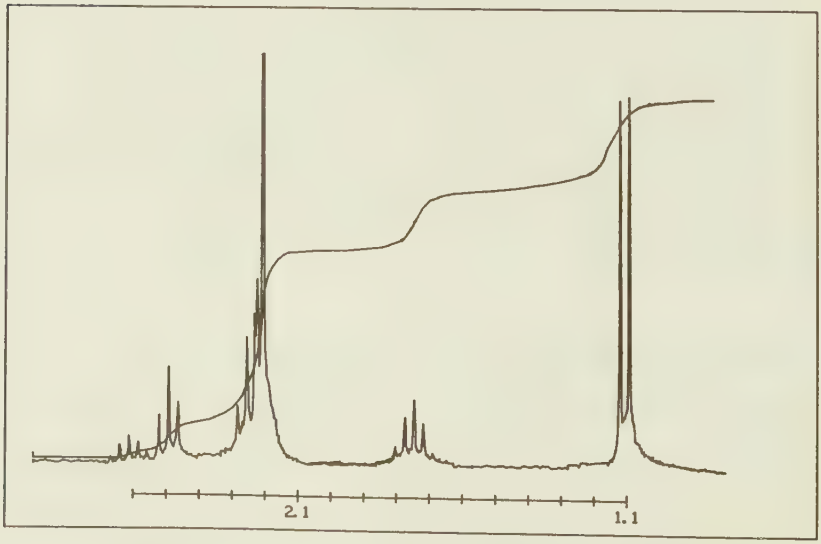


Abb. 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von 3a. Spreizung

Das Massenspektrum (Abb. 9) zeigt einen schwachen Molpeak bei m/z: 157. Hauptabbauweg ist die Oniumspaltung. Es entsteht das Fragment m/z: 71, das unter CO-Abspaltung in m/z: 43 übergeht, sowie das Bruchstück m/z: 86. Letzteres zerfällt nach Oniumfolgewanderung in m/z: 58.

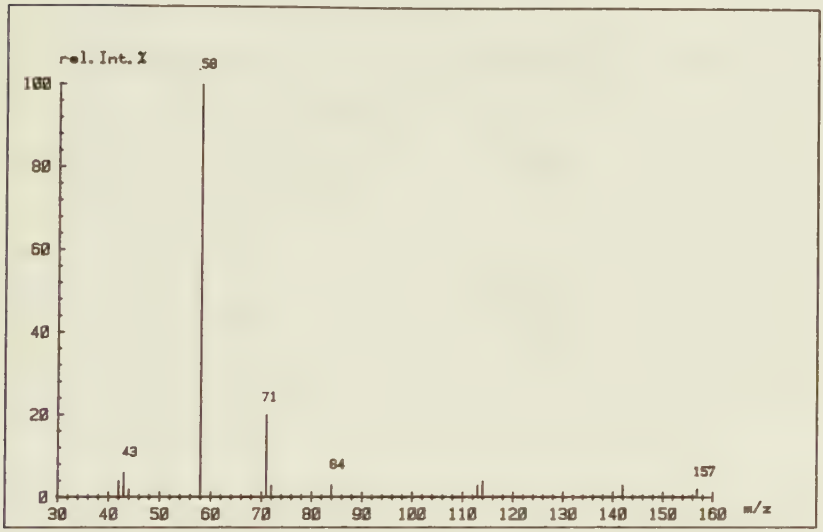
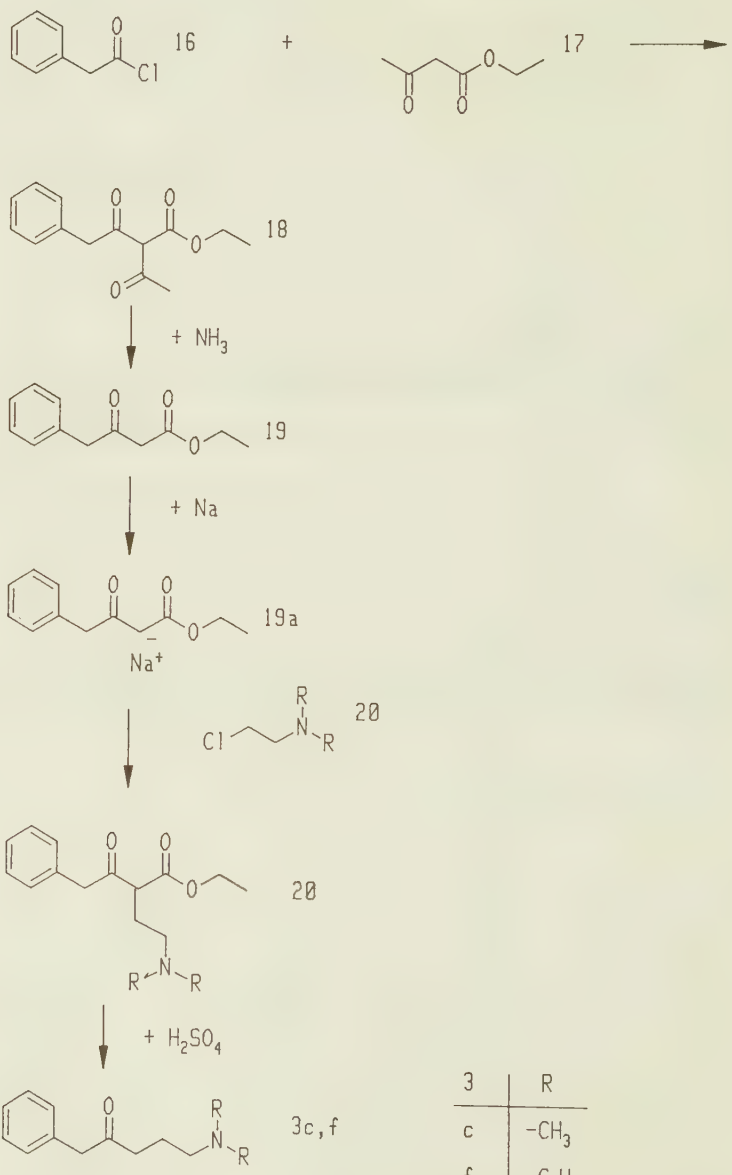


Abb. 9: Massenspektrum von 3a

Formelschema 4



3	R
c	$-CH_3$
f	$-C_2H_5$

3.3.2. Dialkylaminoketone durch Alkylierung von Acylessigestern

5-Chlor-1-phenylpentan-2-on war nach der Methode von GILMAN und NELSON[27] durch Umsetzung von Benzyl-Mg-Br mit 4-Chlorbuttersäurechlorid über eine Cadmiumorganische Verbindung nicht rein darstellbar. Zahlreiche Variationen der Temperatur und der Reaktionszeit führten nicht zum Erfolg.

Bei der Umsetzung von Säurechloriden mit Grignard-Verbindungen müssen primär Ketone entstehen. Es ist zu erwarten, daß die entstandenen Ketone mit Grignard-Verbindungen wesentlich langsamer reagieren als die Säurechloride.

Ausgehend von dieser Überlegung wurde daher versucht, durch Zutropfen der Grignard-Lösung zur Säurechlorid-Lösung zu brauchbaren Ausbeuten an Keton zu kommen. Aber auch über diese "inverse Grignardierung" war **3f** nicht rein zu erhalten. Die Dialkylamine **3c** und **3f** waren daher nicht überChlorketone zugängig.

Zur Darstellung von Dialkylaminoketonen sind folgende weitere Wege möglich: CRUICKSHANK[37] beschreibt die Methode der decarboxylierenden Acylierung. Aus 4-Diethyl-aminobuttersäure und Phenylessigsäureanhydrid konnte **3f** in schlechten Ausbeuten erhalten werden.

Weiterhin ist eine Ketonsynthese aus Benzyl-Mg-Br und 4-Alkylaminobutyronitril[38,39] oder über das entsprechende Amid möglich. Versuche, **3f** auf diesem Weg herzustellen, lieferten sehr unreine Endprodukte in geringer Ausbeute.

BRESLOW[34] beschreibt für die Darstellung von **3f** die direkte Alkylierung von Phenylacetessigester mit 2-Diethylaminoethylchlorid. Über diesen allgemein gängigen Weg sind auch die Präparate **3a**,**b**,**d**,**e** analog herstellbar, allerdings nur in unbefriedigenden Ausbeuten.

Acetessigester **17** wurde mit Phenylacetylchlorid **16** zu Phenylacetessigsäureethylester **18** acyliert.[40] **18** wurde mit NH_3 zu Phenylacetessigester **19** gespalten.[41,42] **19** wurde nach[34b] mit Diethylamino- bzw. Dimethylaminoethylchlorid **20** zu Phenyldialkylaminoethylessigsäureethylester **21** alkyliert. **21** wurde mit H_2SO_4 zu **3c**,**f** gespalten. 2-Dialkylaminoethylchloride sind instabil. Unmittelbar vor der Verarbeitung wurden sie im Eisbad aus ihren Hydrochloriden freigesetzt. Dabei können Nebenreaktionen wie Polymerisation oder Aziridinbildung auftreten, die zu Ausbeuteverminderungen in der Gesamtreaktion führen.

3.4. Herstellung der Oxime 4

Aus den Ketonen **3** wurden die Oxime **4** hergestellt. Die Reaktion verläuft quantitativ bei Raumtemperatur, läßt sich aber durch Kochen in Methanol beschleunigen. Im allgemeinen sind Oxime Festsubstanzen. Außer bei **4b** und **4e** entstanden in Übereinstimmung mit der Literatur[34] hochviskose Öle.

Strukturbeweis

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **4b** (Abb. 10) und das Massenspektrum von **4a** (Abb. 11) sollen stellvertretend diskutiert werden.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **4b** (Abb. 10) zeigt für die Protonen H-2 und H-4 wie auch schon im Spektrum von **1b** (Abb. 4) je ein Triplett bei 2,22 ppm und bei 2,71 ppm mit einer Kopplungskonstanten von J = 7,1 Hz. Die Protonen H-3 treten wieder als Quintett in Resonanz bei 1,58 ppm.

Das Protonensignal der Endmethylgruppen am Stickstoffatom erscheint als scharfes Singulett bei 2,08 ppm. Ebenfalls ein Singulett ist bei 11,21 ppm für die OH-Gruppe zu beobachten. Erwartungsgemäß ist es mit D_2O austauschbar. Von den fünf aromatischen Protonen sind H-2' und H-6' bei 7,64 ppm noch als Dublett vom Triplett erkennbar, während H-4', H-3' und H-5' bei 7,63 ppm ein Multiplett bilden.

Die Verschiebung der Signale zu höherem Feld im Vergleich zum Spektrum von **1b** ist auf den verminderten elektronenziehenden Effekt der Oximgruppe zurückzuführen.

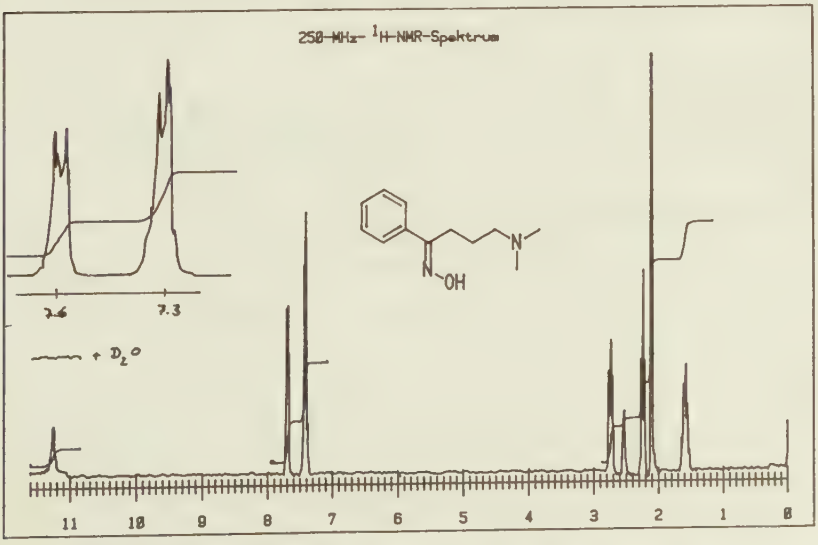


Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 4b mit Spreizung des Aromaten-Bereiches.

Für Oxime typisch, erscheint im Massenspektrum von **4a** (Abb. 11) kein Molpeak, sondern das Fragment M-OH, mit m/z: 155 als Quasi-Molpeak. Der Abbau erfolgt über Mc-Lafferty-Umlagerung, wofür die Bruchstücke m/z: 84 und m/z: 71 sprechen. Ein konkurrierender Abbauweg ist die Oniumspaltung am tertiären Amin. Daraus resultiert der Basispeak m/z: 58.

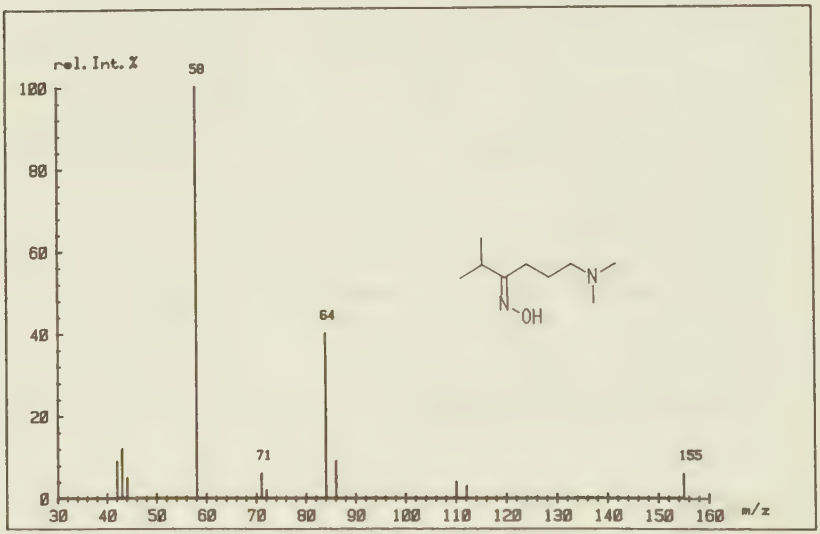
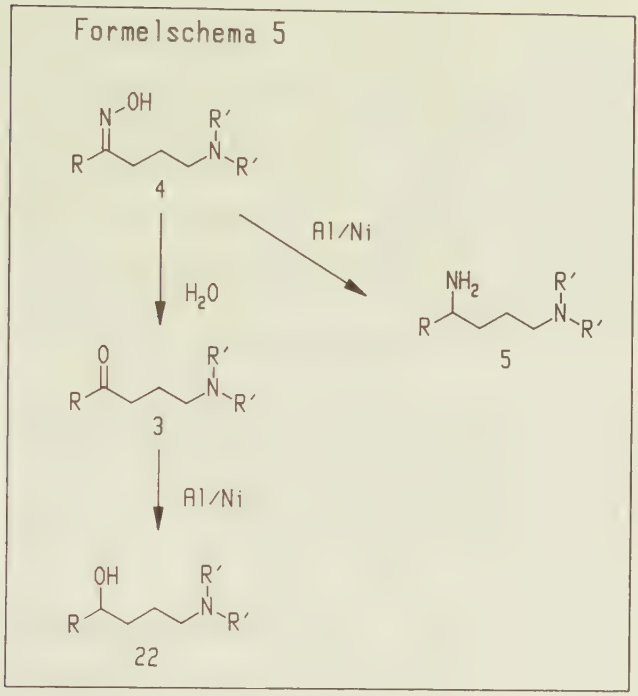


Abb. 11: Massenspektrum von 4a



4.5. Herstellung der Diamine 5

Die Oxime können auf verschiedene Weisen zu den Diaminen **5** reduziert werden. In der Literatur ist die katalytische Hydrierung bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur sowie die Reduktion mit Natrium in Butanol beschrieben.[33] Sehr glatt verläuft die Reduktion nach der Methode von EVDOKIMOFF[43] mit einer Al-Ni-Legierung in alkalischer, wäßrig-methanolischer Lösung. Die Diamine **5** wurden nach dieser Vorschrift aus den Oximen **4** synthetisiert. Die

Reaktion wurde dc verfolgt. Die Reaktionsdauer schwankte stark in Abhängigkeit von Temperatur, Lösungsmittelmenge, Rührgeschwindigkeit und Güte der Al-Ni-Legierung. Das Temperaturoptimum lag bei 20 - 22 ^{o}C. Mit zwei Al-Ni-Legierungen unterschiedlicher Herkunft lag die Reaktionszeit einmal bei 30 Stunden, einmal bei 7 bis 9 Stunden. Beim Arbeiten in zu konzentrierten Lösungen bildeten sich leicht Klumpen. In verdünnten Lösungen, die sich sehr gut rühren ließen, wurden gute Ergebnisse erhalten.

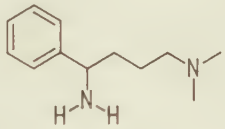
In den Reaktionsansätzen waren, außer bei der Reduktion von **4e** stets zwei Nebenprodukte gc nachweisbar: Das aus dem Oxim durch Hydrolyse entstandene entsprechende Keton **3** und der aus diesem Keton durch Reduktion entstandene entsprechende Alkohol **22**.

Durch fraktionierte Flüssig-Flüssig-Extraktion bei konstantem pH (s. Abb. 21, S. 88) gelang es, diese Verunreinigungen abzutrennen. Dazu wurde von folgender Überlegung ausgegangen: Für **5**, **3** und **22** sind im System Wasser/Ether sehr ähnliche Verteilungskoeffizienten zu erwarten.

Eine Trennung dieser drei Substanzen durch Flüssig-Flüssig-Extraktion scheint auf den ersten Blick nicht sehr erfolgversprechend zu sein. Jedoch läßt sich durch Wahl eines geeigneten pH bei der Extraktion die Verteilung der Substanzen zwischen wäßriger und organischer Phase selektiv gestalten. Die Trennung zweier Substanzen mit annähernd gleichen Verteilungskoeffizienten ist nur dann möglich, wenn sich das Verhältnis Base/Kation in der wäßrigen Phase deutlich unterscheidet. Nur die nichtprotonierte Base wird in die organische Phase übergehen, während das Kation in der wäßrigen Pha-

se bleibt. Die Verteilungskoeffizienten von organischen Verbindungen können überschlagsmäßig aus den hydrophoben Fragmentkonstanten f berechnet werden. Diese Fragmentkonstanten sind eine Weiterentwicklung der ursprünglich von HANSCH eingeführten π-Werte. Bei der Berechnung geht man so vor, daß die Fragmentkonstanten von Molekülfragmenten addiert werden.

Die Verbindung **5b** läßt sich in folgende Fragmente aufteilen:
Phenyl, CH, CH_2, CH_3, N, NH_2



Die Nebenprodukte enthalten:

- OH anstelle von $-NH_2$ (**22**)
- CO anstelle von $-NH_2$ und -CH (**3**)

Unter Verwendung der f-Werte für das Lösungsmittelsystem Octanol-Wasser[44] ergeben sich für die drei bei der Reduktion nebeneinander entstandenen Verbindungen folgende Werte (vgl. Tab. 2 auf S. 40). Wie aus Tab. 2 ersichtlich, unterscheiden sich die Verteilungskoeffizienten nur unwesentlich, so daß eine Trennung durch Flüssig-Flüssig-Extraktion nicht aussichtsreich ist, abgesehen davon, daß die Substanzen in rein wäßriger Lösung auch praktisch unlöslich sind.

Daher ist es zweckmäßig, die Trennung bei einem pH-Wert durchzuführen, bei dem alle drei Substanzen gut löslich sind.

	5	22	3
$-C_6H_5$	1.886		
$-CH_3$	0,702 2x	2,71	
-N<	-2,160		
$-CH_2-$	0,53 3x		
-CH-	0,235	0,235	-
-C=O	-	-	-1,3
-OH	-	-1,49	-
$-NH_2$	-1,43	-	-
log (Vk)	1,53	1,47	1,42
Vk	34	29,5	26,3

Tab. 2: Schätzwerte hydrophober Fragmentkonstanten

Die Verunreinigungen besitzen ähnliche Verteilungskoeffizienten Deshalb soll nur der Einfluß des pH-Wertes auf die Abtrennung einer Substanz erörtert werden.

Davon ausgehend, daß **5b** annähernd gleiche pK-Werte wie 2-Amino-5-diethyl-aminopentan besitzt,[45] läßt sich folgende Beziehung formulieren:

$$[A] \rightleftharpoons [A\,H]^+ \qquad (1)$$

$$k_1 \approx 10$$

$$[B] \rightleftharpoons [B\,H]^+ \rightleftharpoons [B\,H_2]^{2+} \qquad (2)$$

$$pk_1 \approx 10{,}1 \qquad pk_2 \approx 9{,}55$$

Die Nebenprodukte **3** und **22** (in (1) als A abgekürzt) besitzen nur eine basische Gruppe; für sie gilt das Gleichgewicht (1). Die Verbindung **5b** (B) besitzt zwei basische Gruppen; für sie gilt das Dissoziationsgleichgewicht (2).

Ist der pK-Wert bekannt, so lassen sich die Molenbrüche von [A] und [B] für jeden beliebigen pH-Wert nach den bei G. SCHLERF[46] angegebenen Formeln berechnen. Eine Trennung von A und B wird nur bei pH-Werten aussichtsreich sein, bei denen sich die Molenbrüche von [A] und [B] deutlich unterscheiden.

Für die Überschlagsrechnung werden folgende Vereinfachungen vorgenommen: Statt der Aktivitäten werden Konzentrationen eingesetzt; außerdem werden alle Aktivitätskoeffzienten gleich 1 gesetzt.

Die in Tabelle 3 angegebenen Werte sind daher Schätzwerte für verdünnte wäßrige Lösungen. Da nur das Verhältnis der Molenbrüche [A] / [B] bei verschiedenem pH von Interesse ist, reichen diese Schätzwerte völlig aus.

pH	[A]	[B]	[A] / [B]
2	10^{-8}	10^{-16}	10^{8}
4	10^{-6}	10^{-12}	10^{6}
6	10^{-4}	10^{-8}	10^{4}
8	10^{-2}	10^{-4}	10^{2}
10	0,5	0,33	1,6

Tab. 3: Molenbrüche für [A] und [B]

Aus Tab. 3 läßt sich ableiten:
Für die Trennbarkeit ist das Verhältnis [A] / [B] entscheidend, da [B] nur als freie, nicht protonierte Base in die organische Phase übergehen kann. Die letzte Spalte in Tab. 3 zeigt, daß das Verhältnis von [A] / [B] mit zunehmendem pH kontinuierlich fällt von 10^8 bei pH 2 auf 1,6 bei pH 10.

Je niedriger nun der pH ist, desto selektiver können **3** und **22** (A) extrahiert werden. Der Absenkung des pH sind allerdings Grenzen gesetzt: Bei einer Senkung des pH um eine Einheit steigt die erforderliche Extraktionszeit auf das Zehnfache.

In der Praxis wurde in Fraktionen von pH 3 bis pH 10 jeweils ein bis zwei Stunden lang extrahiert. Die Fraktionen pH 3 bis pH 9 enthielten die Nebenprodukte **3** und **22**. Das gewünschte Produkt **5** wurde dann bei pH 10 sehr rasch extrahiert.

Strukturbeweis

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung **5a** (Abb. 12 und Abb. 13) zeigt zwei Dubletts für die Methylgruppen des Isopropylrestes bei 0,78 ppm und bei 0,82 ppm mit einer Kopplungskonstanten von J = 6,9 Hz. Zwischen 1,04 und 1,13 ppm tritt das Methinproton H-2 als Multiplett in Resonanz.

Da nach der Reduktion keine funktionelle Gruppe mit elektronenziehendem Effekt mehr vorliegt, werden die Signale für H-2 und H-4 zu höherem Feld verschoben. Das Protonensignal der endständigen Dimethyl-aminogruppe erscheint als Singulett bei 2,09 ppm, die Proto-

nen der benachbarten Methylengruppe treten als Triplett bei 2,15 ppm mit J = 6,9 Hz in Resonanz. Die Protonen H-5 und H-4 treten jeweils als Multiplett in Resonanz, und zwar bei 1,24 ppm und bei 1,57 ppm.

Für das Proton H-3 erscheint ein Quasi-Quintett bei 2,34 ppm mit J = 4,3 Hz, das sich nach D_2O-Austausch zum Quasi-Quartett vereinfacht. Schließlich treten die beiden mit D_2O-austauschbaren Protonen der primären Aminogruppe als breites Signal bei 2,74 - 3,1 ppm in Resonanz.

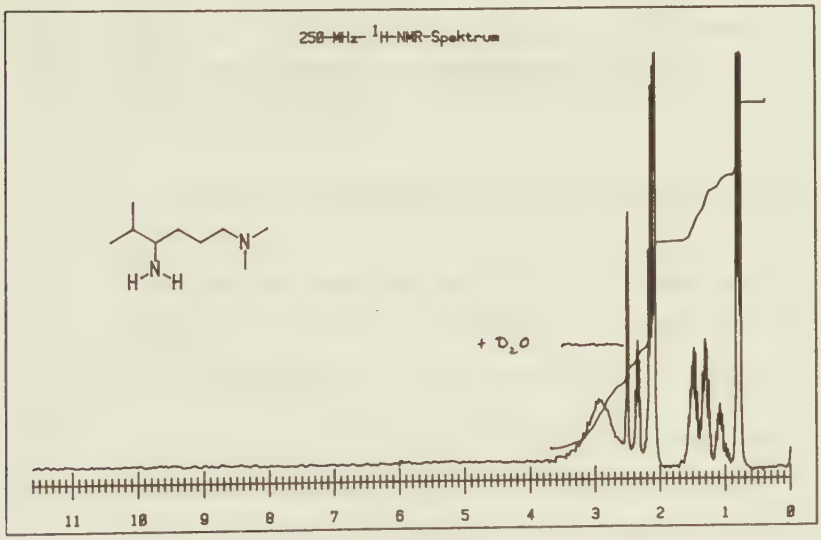


Abb. 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von 5a

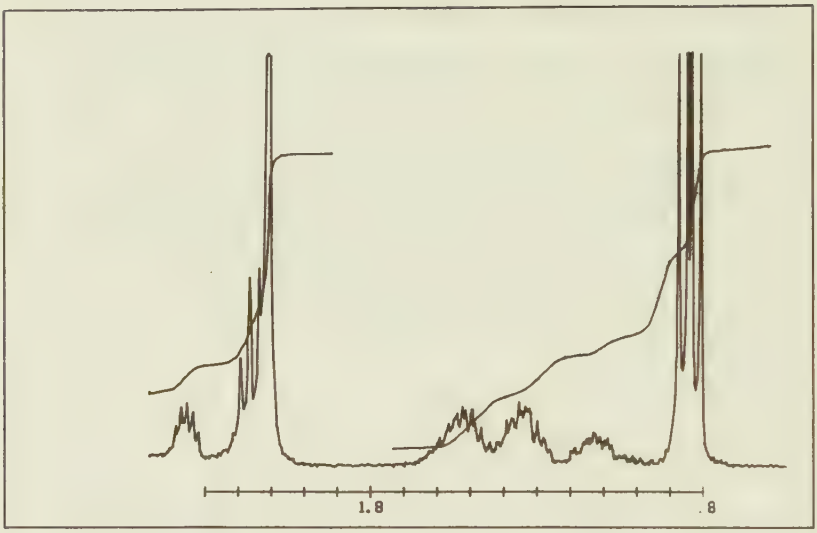


Abb. 13: ^{1}H-NMR-Spektrum von 5a. Spreizung

Das Massenspektrum (Abb. 14) zeigt den Molpeak bei m/z: 158. Der Basispeak m/z: 58 entsteht durch die schon bei den vorherigen Substanzen besprochene Oniumspaltung des Dimethylaminrestes.

Weiterhin entstehen durch konkurrierende Oniumspaltungen das Fragment des Isopropylrestes mit m/z: 43 und ein Fragment m/z: 114 sowie die Bruchstücke m/z: 70 und m/z: 84. Die Abspaltung von NH_2 tritt nur in sehr geringem Maße ein, ersichtlich aus dem schwachen Peak bei m/z: 142.

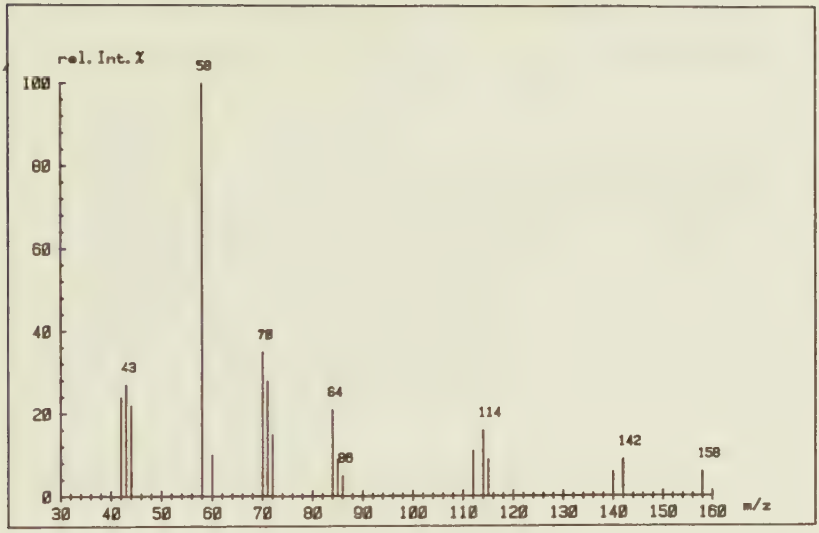
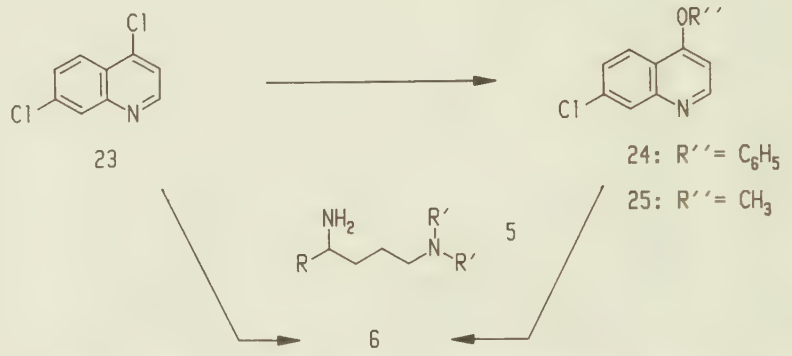


Abb. 14: Massenspektrum von 5a

Formelschema 6



3.6. Synthese der Chloroquine-Analogen 6

Für die Synthese von Chloroquine sind mehrere Verfahren in der Literatur beschrieben. Die Umsetzung von 4,7-Dichlorchinolin **23** mit Diaminen vom Typ **5** ohne Lösungsmittel liefert überraschenderweise keine guten Ergebnisse. Arbeitet man dagegen in Phenol ("Phenolschmelze"), dann werden gute Ausbeuten erhalten.

SURREY und CUTLER[47] untersuchten den Reaktionsmechanismus. Sie fanden, daß 4,7-Dichlorchinolin leicht mit Phenol zum 7-Chlor-4-phenoxychinolin reagiert, welches leicht und in guten Ausbeuten mit dem Diamin zu Chloroquine weiterreagiert.

Ähnliche Ergebnisse erhält man, wenn man 7-Chlor-4-methoxychinolin mit Diaminen umsetzt. Dieses Verfahren wurde von mir auch erprobt.

Es wurden ähnliche Ergebnisse erhalten, was Reinheit und Ausbeute der Substanz betraf. Da **23** aber erst hergestellt werden mußte, ist dieser Weg länger.

Nach PEARSON[47] wurden die Diamine **5** mit 4,7-Dichlorchinolin in Phenol umgesetzt. Bei der Aufarbeitung erwies sich die Flüssig-Flüssig-Extraktion bei konstantem pH als ein elegantes Reinigungsverfahren: Phenol und überschüssiges **23** ließen sich bei pH 3-4 abtrennen, das gewünschte Produkt wurde bei pH 7-8 extrahiert, während eventuell nicht umgesetztes Diamin erst bei pH 9-11 rückgewonnen werden konnte.

Die von PEARSON durchgeführte Destillation wurde durch die schonendere Säulenchromatographie über Al_2O_3 ersetzt.

Die Enantiomeren von **5b** und **5e** lassen sich nach dieser Vorschrift ebenfalls unproblematisch zu den Chloroquine-Analogen umsetzen.

Strukturbeweis

Stellvertretend sollen das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 15 - 17) von **6a** und das Massenspektrum (Abb. 18) von **6b** vorgestellt werden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist in Aceton-d_6-aufgenommen worden. Der aliphatische Teil ist folgendermaßen strukturiert:

Die Methylgruppen-Signale des Isopropylrestes erscheinen bei 1,01 ppm als Doppeldublett mit J = 6,8 Hz. Die Methylenprotonen H-2 und H-3 ergeben gemeinsam mit dem Methinproton der Isopropylgruppe ein Multiplett zwischen 1,47 und 1,83 ppm.

Bei 2,07 ppm treten die sechs Protonen des Dimethylaminrestes - überlagert vom Acetonsignal - als Singulett in Resonanz. Ein scharfes Triplett wird für die zum Dimethylaminrest benachbarten Methylenprotonen H-4 bei 2,21 ppm mit einer Kopplungskontanten von J = 6,8 Hz registriert.

Das Methinproton H-1 erscheint wegen der Kopplung mit der NH-Gruppierung als Quasi-Quintett. Nach D_2O-Austausch vereinfacht sich das Signal zum Quartett. Das mit D_2O-austauschbare Signal des primären Amins läßt sich als breites Quasi-Dublett bei 6,34 ppm mit einer Kopplungskonstanten von J = 8 Hz erkennen.

Die Protonen des Chinolinringsystems erscheinen wie folgt:
H-3' koppelt ausschließlich mit H-2'. Wegen dieser ortho-Kopplung (J = 5,6 Hz) wird H-3' als Dublett bei 6,59 ppm registriert.
H-2' erscheint ebenfalls als Dublett, aber wegen des elektronenziehenden Effektes des benachbarten Stickstoffatoms bei tiefstem Feld (8,42 ppm; J = 5,6 Hz).
H-8' wird wegen der meta-Kopplung mit H-6' auch als Dublett registriert (7,82 ppm). Die Kopplungskonstante beträgt nur 2,2 Hz.

Die Signale für H-6' erscheinen bei 7,36 ppm wegen der ortho-Kopplung mit H-5' (J = 8,9 Hz) und der meta-Kopplung mit H-8' (J = 2,2 Hz) als Dublett vom Dublett.

H-5' tritt bei 8,27 ppm als Dublett mit J = 8,9 Hz in Resonanz. Das Proton koppelt mit H-6' (ortho-Kopplung).

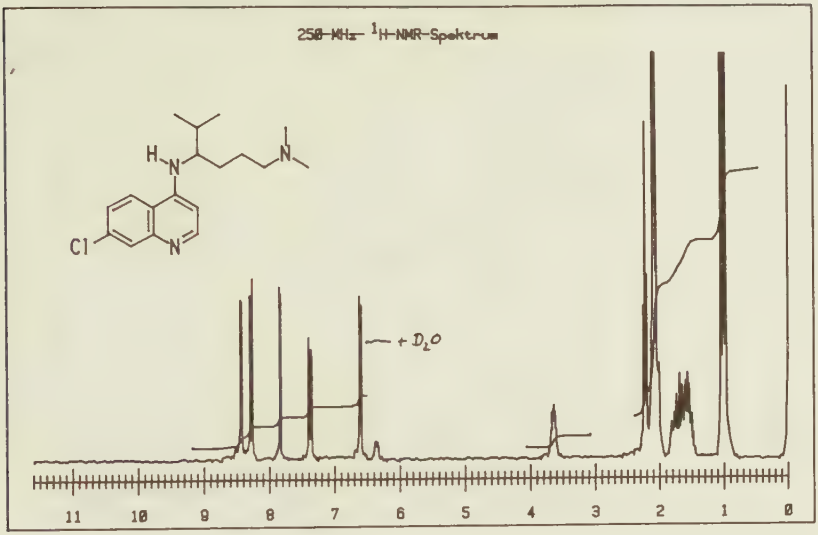


Abb. 15: ^{1}H-NMR-Spektrum von 6a

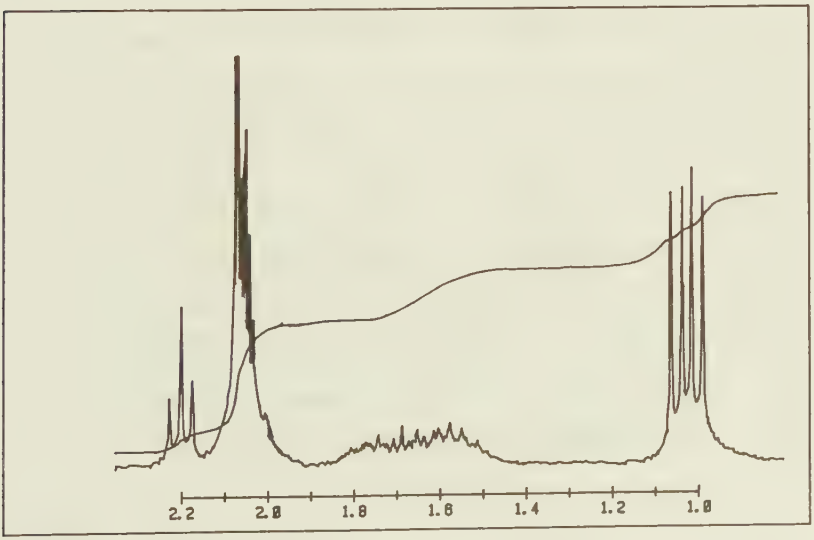


Abb. 16: ^{1}H-NMR-Spektrum von 6a. Spreizung des aliphatischen Teils

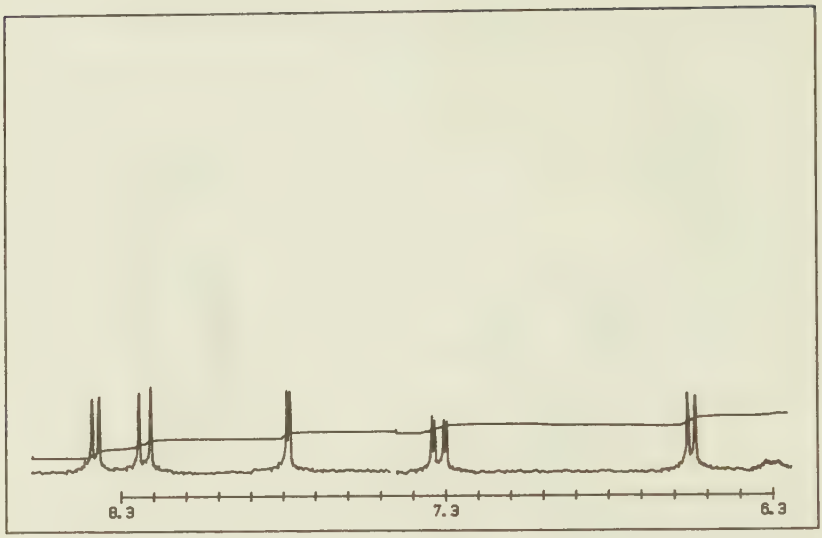


Abb. 17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 6a. Spreizung des Aromatenbereiches

Das Massenspektrum von **6b** zeigt - wegen des Chlorgehaltes - den doppelten Molpeak bei m/z: 353/355 im Verhältnis 3 : 1. Durch Abspaltung eines Fragmentes mit m/z: 71 aus der Seitenkette entsteht das Bruchstück m/z: 281/283. Daraus spaltet sich eine Methylgruppe und das Tropyliumkation ab. Ein alternativer Abbauweg führt über die Abspaltung des Dimethylamin- sowie des Phenylrestes zu m/z: 231. Sukzessiver Abbau von zwei Etheneinheiten sowie der NH-Gruppierung führt über m/z: 179/181 zu m/z: 162/164. Nach Abspaltung von Chlor zerfällt das Aminochinolinringsystem (m/z: 130) unter Abgabe von HCN zum Fragment m/z: 103.

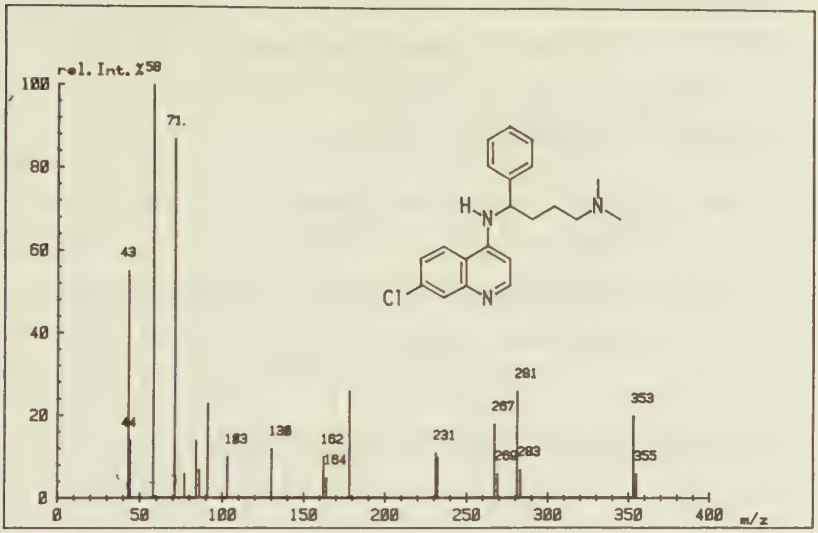


Abb. 18: Massenspektrum von 6b

3.7. NDS-Salze

Zur biologischen Prüfung der Chloroquine-Analogen war es nötig, die Basen in Salze zu überführen. Versuche, Salze mit H_3PO_4, HCl oder H_2SO_4 herzustellen, lieferten keine kristallinen Produkte. Daraufhin wurde die im Arbeitskreis bewährte Naphthalin-1,5-disulfonsäure eingesetzt. NDS ist eine biologisch inerte Säure und bildet mit den meisten Basen kristalline, wasserlösliche Salze.

Die Basen wurden in Methanol gelöst und mit einer äquimolaren Menge an wäßriger Naphthalin-1,5-disulfonsäurelösung versetzt. Dann wurde i.Vak. eingeengt, der Rückstand aus Wasser/Methanol umkristallisiert.

Bei diesen Umkristallisationen wurde eine überraschende Beobachtung gemacht: die Salze der enantiomeren Basen waren in der Regel leichter löslich als die der Racemate.

Beim Umkristallisieren der Salze der Racemate kristallisierten diese aus, während bei Versuchen, die NDS-Salze der Enantiomeren unter den gleichen Bedingungen umzukristallisieren, in der Regel keine Kristallisation eintrat. In diesen Fällen wurde die Lösung i.Vak. eingeengt.

Aus Erfahrungen im Arbeitskreis ist bekannt, daß man von Salzen mit NDS sehr stark übersättigte Lösungen herstellen kann, die eine sehr geringe Kristallisationsneigung zeigen. So ist z.B. das NDS-Salz von (4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin in Wasser nur wenig löslich. Es lassen sich jedoch sehr hochkonzentrierte Lösungen herstellen, in denen erst nach Zusatz eines Impfkristalls eine Kristallisation eintritt.[49]

4. Gewinnung von Enantiomeren

Enantiomere können sowohl durch Synthese als auch durch Racemattrennung erhalten werden.

4.1. Synthese

4.1.1. Aus optisch aktivem Edukt

Die asymmetrische Synthese wird bevorzugt zur Gewinnung von Naturstoffen eingesetzt. Zwei Wege sind denkbar:[50]

1. durch enantiodifferenzierende Reaktion, d.h. in einem prochiralen Edukt wird extern (z.B. durch einen optisch aktiven Katalysator) Asymmetrie erzeugt;
2. durch diastereodifferenzierende Reaktion, d.h. im Edukt ist das optisch aktive Hilfsreagenz eingebaut und bewirkt so asymmetrische Induktion.

4.1.2. Fermentativ

In biologischen Synthesen wird sowohl die Fermentation als auch die enzymatische Spaltung[51] angewandt. Letztere hat den Vorteil, daß in höher konzentrierten Lösungen gearbeitet werden kann und daß sich die Produkte besser isolieren lassen.

4.2. Trennung von Racematen

4.2.1. Über diastereomere Derivate

4.2.1.1. Ester und Amide

Alkohole lassen sich durch Veresterung mit optisch aktiven Säuren trennen, Amine können über eine Amidbildung mit optisch aktiven Säurechloriden getrennt werden (s. 4.5.2.).

4.2.1.2. Salze

PASTEUR trennte 1848 das Konglomerat von Natriumammoniumtartrat anhand seiner unterschiedlichen Kristallformen durch mechanische Auslese. Das weitaus gebräuchlichste Verfahren zur Racemattrennung ist die fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze.
Sie beruht auf unterschiedlichen Löslichkeiten der Diastereomeren (s. 4.5.3.).

4.2.2. Über Einschlußverbindungen

Neuentwicklungen sind Kronenether. PRELOG[52,53] befaßt sich mit der Herstellung und Prüfung von chiralen 2,2'-Polyoxaalkano-9,9'-spirobifluorenen, die als selektive Adsorbentien für Ammoniumionen dienen. Weiterhin ist eine Racemattrennung auch über Einschlußverbindungen mit optisch inaktivem Harnstoff bzw. mit Cyclodextrinen möglich.

4.3. Chromatographie an chiralen Polymeren

Eine Alternative zur Trennung über diastereomere Salze stellen direkte chromatographische Racemattrennungen dar.

4.3.1. Naturstoffe

Erste Versuche wurden an Polypeptiden wie Wolle und Seide ausgeführt.[54] Von größerer Bedeutung jedoch sind Polysaccharide. Wichtiges Trägermaterial ist die Cellulose, zunächst in der Papierchromatographie, jetzt aber auch in der Säulentechnik. Andere Polysaccharide, z.B. Stärke, wurden ebenfalls erfolgreich für Trennungen verwandt.[55]

4.3.2. Synthetische Polymere

In zunehmendem Maße werden die Naturstoffe von synthetischen asymmetrischen Polymeren verdrängt. Von Vorteil ist in jedem Fall, daß diese Trägermaterialien gezielt synthetisiert werden können und ihre Kapazität dadurch variabel ist.

BLASCHKE[56] entwickelte Polyacrylamide und mikrokristalline Cellulosetriacetat-Verbindungen. Die Trennung beruht auf der Bildung reversibler diastereomerer Komplexe, die - unterschiedlich stabil - verschiedene Fließgeschwindigkeiten der Enantiomeren verursachen. Cellulosetriacetat eignet sich dabei besonders gut zur Auftrennung der Racemate solcher Substanzen, die in der Nähe des Chiralitätszentrums einen aromatischen Rest besitzen. Der Phenyl-

rest lagert sich leicht in die Hohlräume zwischen den Pyranringen der Cellulose ein und wird damit zur Ankergruppe (s. 4.4.1.).

4.3.3. Beschichtete Säulen

Fa. Baker bietet mit Enantiomeren "beschichtete" Säulen für präparative Zwecke an. Es gibt Säulenmaterial mit ionisch gebundenem (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin (Best.-Nr. 70851) und solches mit kovalent gebundenem (S)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylleucin (Best.-Nr. 71350).

4.4. Bestimmung der optischen Reinheit

4.4.1. Schmelzpunkte

Erste Hinweise auf die optische Reinheit geben Schmelzpunktsdiagramme. Enantiomere besitzen gegenüber dem Racemat einen scharfen Maximumschmelzpunkt.

4.4.2. Isotopenverdünnungsmethode

Auch die Isotopenverdünnungsmethode liefert nur annähernd genaue Ergebnisse. Radioaktives Racemat wird dem zu prüfenden Enantiomeren zugefügt. Nach Kristallisation wird die optische Reinheit aus der Einbaurate des Enantiomeren in das isotopenmarkierte Racemat errechnet.[57]

4.4.3. Spezifische Drehung

Weitaus häufiger wird die spezifische Drehung zur Charakterisierung herangezogen, obwohl ein konstanter Drehwert nach mehrmaliger Umkristallisation des Diastereomerensalzes nicht immer einen eindeutigen Hinweis auf die optische Reinheit der getrennten Verbindung erlaubt.

4.4.4. NMR-Spektroskopie

Weiterhin läßt sich die optische Reinheit (bis ca. 97 %) mit Hilfe von Shift-Reagenzien NMR-spektroskopisch bestimmen. Der Zusatz von Europium-Verbindungen bewirkt eine Verschiebung der Signale. Beim Racemat treten beide Signale, sowohl das des (+) als auch das des (-) Enantiomeren auf, während die reinen Enantiomeren an entsprechender Stelle lediglich ein Signal aufweisen.

4.4.5. HPLC und GC

Während die HPLC eher zu präparativen Trennungen angewandt wird, lassen sich GC-Trennungen zur analytischen Bestimmung von Enantiomerenreinheiten bis 99,9 % heranziehen.[58]

4.4.6. Flüssigkristalle

Die Bestimmung der optischen Reinheit mit Flüssigkristallen[59] ist eine Methode, die in Zukunft vielleicht in Konkurrenz zur NMR-Spek-

troskopie mit Verschiebungsreagenzien treten kann. Sie eignet sich zur Charakterisierung kleinster Mengen optisch aktiver Stoffe bzw. optisch aktiver Stoffe mit kleinsten Drehwinkeln.

4.5. Versuche zur Racemattrennung

Die Auftrennung der Chloroquine-Analogen in ihre Enantiomeren kann prinzipiell auf zwei Stufen erfolgen:

1. durch Trennung der Diamine **5**
2. durch Trennung der Chloroquine-Analogen **6**.

4.5.1. Chromatographisch

Nach der geglückten chromatographischen Racemattrennung von Chloroquine war zu erwarten, daß die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Chloroquine-Analogen ebenfalls chromatographisch aufgetrennt werden können. Vor dem Kauf einer chiralen Säule (s. 4.3.3.) sollte in Vorversuchen im Arbeitskreis BLASCHKE in Münster das optimale Sorbens ermittelt werden.

Sowohl an einer Polyacrylamidsäule als auch an Cellulosetriacetat (CTA) wurden Proben der Chloroquine-Analogen **6** aufgetragen. Es war jedoch keine Trennung oder höchstens eine minimale Antrennung zu erzielen, wobei erwartungsgemäß die Phenyl- bzw. benzylsubstituierten Substanzen an CTA besser angetrennt wurden als an Polyacrylamid. Auch die Diamine **5** ließen sich chromatographisch nicht auftrennen.

Chirale Säulen

Säule	Polyacrylamid	CTA
Adsorbens	Poly-N-acryloylphenyl-alaninethylester	Cellulosetriacetat
Korngröße	40 - 63 µm	15 - 25 µm
Länge	43,5 cm	20 cm
Durchmesser	1 cm	1 cm
Menge	7 g	8 g
Fließmittel	Toluol/Dioxan 1 : 1	Ethanol 96 %
Substanzmenge	5 - 6 mg	1 - 6 mg
Temperatur	Raumtemperatur	Raumtemperatur
Wellenlänge Polarimeter	365/436 nm	435 nm
Wellenlänge Photometer	285 nm	250 nm

Ich danke Herrn G. HAGENHOFF und Herrn G. UFFELMANN für ihre Hilfestellung bei der Durchführung der Versuche an chiralen Säulen.

4.5.2. Über diastereomere Amide

Setzt man ein racemisches Amin mit einem Enantiomer einer chiralen Säure zum Amid um, so erhält man diastereomere Säureamide, die sich durch Umkristallisation bzw. chromatographische Methoden trennen lassen sollten.

In Anlehnung an die Vorschriften von GERLACH[60] bzw. FURUKAWA[61] wurden in Reagenzglasversuchen alle Diamine mit (-)Camphansäurechlorid bzw. mit d-Campher-10-sulfonsäurechlorid umgesetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch unter Verwendung verschiedener Laufmittel verfolgt.

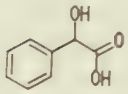
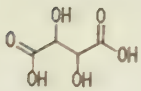
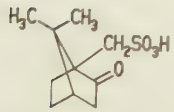
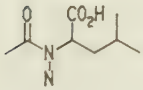
Aus den Dünnschichtchromatogrammen der gebildeten Sulfonamide war zwar ersichtlich, daß eine Reaktion eintrat, aber es entstanden mehrere Flecken, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Dagegen entstanden bei der Umsetzung mit Camphansäurechlorid zum Amid nur zwei Produkte, die im Fließmittel 1 am exaktesten zu unterscheiden waren.

Da zwischenzeitlich auch die Trennung über diastereomere Salze zum Erfolg geführt hatte, wurden diese Vorversuche nicht weiter verfolgt. Es wäre jedoch von Interesse , diese Methode auf HPLC zu übertragen und zu optimieren.

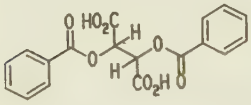
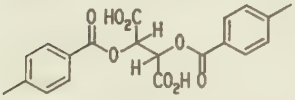
4.5.3. Über diastereomere Salze

Die Vorversuche zur Enantiomerentrennung der Diamine **5a-f** auf konventionelle Weise über die Bildung ihrer diastereomeren Salze sind in Tabelle 4 und 5 zusammengefaßt. Für die Versuche wurden jeweils 1 mmol Diamin und 1 mmol Säure eingesetzt.

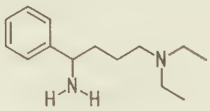
Tab. 4:

Säure	Diamin	Lösungsmittel	Endprodukt
 d/l-Mandelsäure	5a,b, d,e	Ethanol	
		Aceton	ölig
		Essigester	
		Toluol	leicht trübe Lösung
		Petrolether	spröde, weiße Masse
 L-Weinsäure	5a,b, d,e	Ethanol	klebrige, weiße Masse
		Aceton	zergeht i.Vak. Exsiccator
Camphersäure	5a,b, d,e	Ethanol	klare Öle
 Campher-10-sulfonsäure	5a-f	Ethanol 75 %	zähe Öle
 N-Acetyl-L-leucin	5a-f	Ethanol 75 %	weißes Plv. in öliger Masse eingeschlossen

Fortsetzung **Tab. 4**:

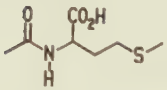
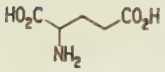
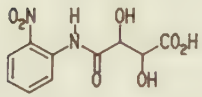
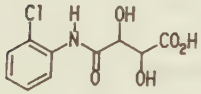
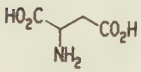
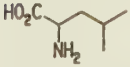
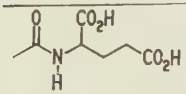
Säure	Diamin	Lösungs-mittel	Endprodukt
 Dibenzoyl-L-Weinsäure	5a-f	Ethanol 75 %	spröde, glasige Massen
 Ditoluyl-Weinsäure	5a-f	Ethanol 75 %	glasklare spröde Massen; umkristallisierbar aus EtoH

Mit dem Diamin **5e**



wurden noch folgende Umsetzungen ausprobiert (s. Tab. 5 auf S. 63):

Tab. 5:

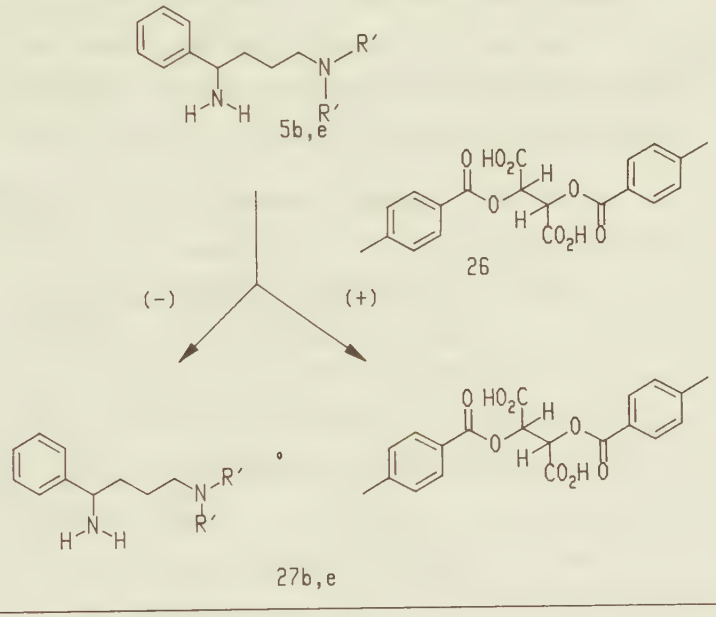
Säure	Lösungsmittel	Produkt
 N-Acetyl-L-Methionin	Ethanol 50 %	zähes, gelbes Öl
 L-Glutaminsäure	H_2O: Ethanol 5 : 1	gelbes, hochviskoses Öl
 (+)-2-Nitrotartranilsäure	Ethanol 75 %	braunes Öl
 (+) - 2-Chlortartranilsäure	Ethanol 75 %	glasklare Masse; hygroskopisch
 L-Asparaginsäure	Ethanol 75 %	glasklare Masse
 Leucin	H_2O : Ethanol 5 : 1	nach Einengen gelblich-weiße Kristalle
 N-Acetyl-L-Glutaminsäure	Ethanol 75 %	nach Einengen weißliches Pulver

In den meisten Fällen entstanden ölige, wachsartige oder schmierige Produkte oder glasklare harte Massen, die im Mörser zerrieben wurden. Bei den Versuchen, deren Endprodukte pulvrig oder kristallin waren, gelang es nie, aus der Mutterlauge das andere Diastereomere zu isolieren. Da Dibenzoyl-L-Weinsäure und (-)Di-O,O'-p-toluylweinsäure die besten Ergebnisse zeigten, wurde **5e** mit diesen beiden Säuren in verschiedenen Lösungsmitteln umgesetzt. In Isopropanol, Acetonitril, Isobutanol, DMSO, Isoamylalkohol, Essigester, Dioxan, Aceton, Butanon, Ether, Methanol und THF entstanden gallertige Niederschläge, teilweise auch wachsartig oder körnig. Diese Vorversuche wurden abgebrochen, da es sich zeigte, daß reproduzierbare Umsetzungen mit (-) Di-O,O'-p-toluyl - weinsäure aus absolutem Ethanol erhalten werden konnten.

Di-O,O'-p-toluyl-weinsäure, 1943 erstmals von STOLL und HOFMANN[62,63] eingesetzt, eignet sich gut zur Trennung von Aminen, die mit anderen Säuren keine kristallinen oder nur hygroskopische Salze bilden.

Auch im vorliegenden Fall konnte - nach Auffindung des geeigneten Lösungsmittels - eine Trennung über stabile Diastereomere durchgeführt werden.

Formelschema 7



Aus den Ergebnissen der biologischen Prüfung der Racemate war ersichtlich, daß die phenylsubstituierten Derivate **7b** und **7e** am wirksamsten waren. Daher war es interessant, von den zugehörigen Diaminen **5b** und **5e** soviel aufzutrennen, daß eine genügend große Menge Testsubstanz erhalten werden konnte. Bei der Verbindung (+)**27e** war es zunächst verwirrend festzustellen, daß der Drehwert

des Salzes ebenso negatives Vorzeichen besaß wie der von (-)**27e**. Dieser Befund ist jedoch folgendermaßen erklärbar:

Das Salz besteht aus (-)Säure und (+)Diamin im Gewichtsverhältnis 2 : 1. Außerdem liefert die Säure einen wesentlich höheren Beitrag zum Drehwert des Salzes als das Diamin. Daher erhält man Diastereomere mit zwar unterschiedlicher spezifischer Drehung, aber mit dem selben Vorzeichen.

Aus der Mutterlauge der Verbindung (-)**27b** konnte das Diasteromere (+)**27b** nicht erhalten werden. Das Diamin wurde daher rückisoliert und mit (+)-Di-O,O'-p-toluyl-weinsäure **26** umgesetzt. Die entstehenden Salze sind sehr gut wasserlöslich und schlecht ethanollöslich. Daher bot es sich an, die Umsetzung in absolutem Ethanol vorzunehmen, während aus 95 %igem Ethanol umkristallisiert wurde. In höherprozentigem Ethanol lösten sich die Salze wesentlich schlechter, enthielt der Alkohol mehr als 5 % Wasser, so fielen sie nicht mehr aus. Die einmalige Umkristallisation reichte aus, um konstante Drehwerte zu erhalten.

4.5.4. Bestimmung der optischen Reinheit

4.5.4.1. Über NMR-Spektroskopie

Wenn eine optisch aktive Verbindung nach Umkristallisation einen konstanten Schmelzpunkt und einen konstanten Drehwert besitzt, kann man im allgemeinen davon ausgehen, daß sie in 100 %iger optischer Reinheit vorliegt. Zusätzlich sollte die optische Reinheit ^{1}H-NMR-spektroskopisch mit Shift-Reagenzien belegt werden.

Die Diamine (+)**5e** und (-)**5e** wurden zur Oberprüfung aus den Salzen (+)**27e** und (-)**27e** freigesetzt.

Unter Zugabe von Eu $(FOD)_3$ = Tris [1,1,1,2,2,3,3 heptafluoro-7,7-dimethyl-4,6-octandion] Europium sowie von Eu $(TBC)_3$ = Tris[(3-tert.-butyl-hydroxymethylen)-d-camphorato]Europium wurden die Proben vermessen. Die Untersuchungen brachten nicht die gewünschte Gewißheit, denn die Spektren waren wegen zu starker Verbreiterung der Signale nicht auswertbar.

4.5.4.2. Ober die spezifische Drehung

Die spezifische Drehung ist abhängig von der Wellenlänge des eingestrahlten Lichts, von der Temperatur, dem Lösungsmittel, der Schichtdicke und der Konzentration. Sie errechnet sich nach folgender Formel:

$$\alpha_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 1000}{l \cdot c}$$

Dabei ist: α = abgelesener Winkel in Grad

l = Schichtdicke der Lösung in cm

c = Konzentration der Lösung in g/100 ml

Die Proben wurden genau eingewogen und in einem Meßkolben in Methanol gelöst (wenn nicht anders angegeben).

Alle Messungen wurden mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer vorgenommen. Die Meßgenauigkeit beträgt $\pm$ 0,002° bis zu einer Drehung der Polarisationsebene von 1°, $\pm$ 0,2 % bei Winkeln von mehr als 1°.

4.5.4.3. Über IR-Spektroskopie

Racemate lassen sich von ihren Enantiomeren durch ihre IR-Spektren im festen Zustand unterscheiden:[57] Das Spektrum des Racemats läßt intermolekulare Wasserstoffbrücken erkennen, das des Enantiomeren dagegen intramolekulare. Die einzigen optisch aktiven Verbindungen, die im Festzustand vermeßbar waren, sind die Enantiomeren von **6b**.

Die IR-Spektren von (+) und (-)**6b** sind identisch. Das Racemat zeigt einen breiten NH-Peak zwischen 3000 und 36000 cm^{-1}, der auf das Vorhandensein intermolekularer Wasserstoffbrücken hindeutet (Abb. 19). Im Spektrum der Enantiomeren (Abb. 20) tritt dieser Peak stark zurück. Dafür treten eine Reihe von Peaks in sehr komplizierter Feinstruktur zwischen 3000 und 3300 cm^{-1} auf, die auf intramolekulare Wasserstoffbrücken schließen lassen. Naturgemäß unterscheiden sich die Spektren im Fingerprint-Bereich. Auch hier weisen die Spektren der Enantiomeren wesentlich schärfere, feiner strukturierte Peaks auf.

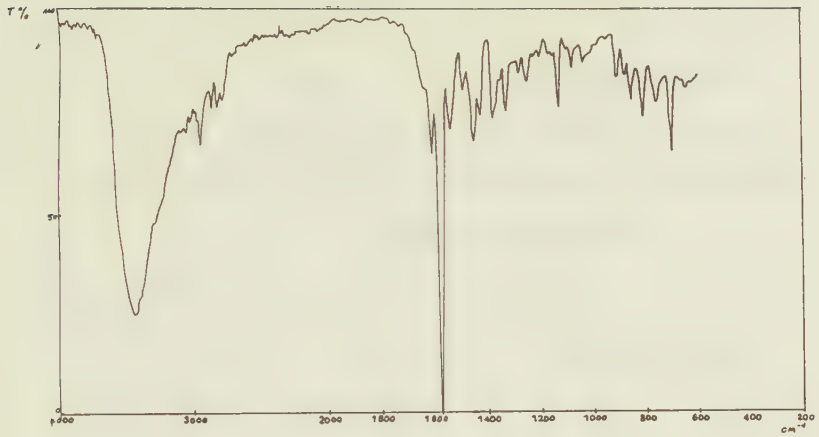


Abb. 19: IR-Spektrum des Racemats 6b

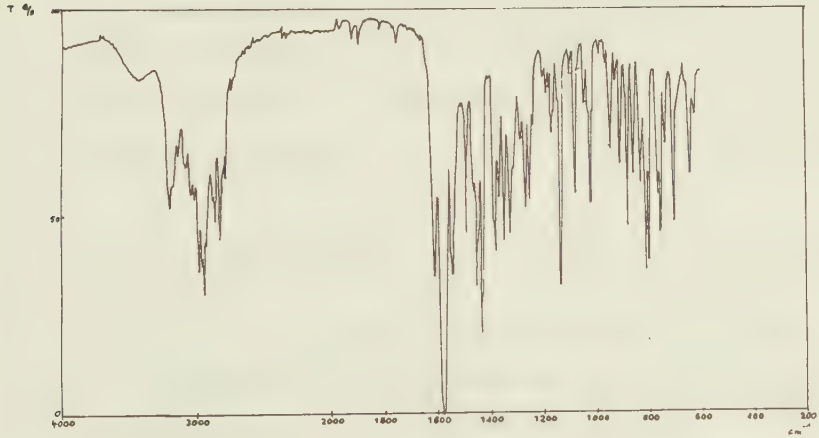


Abb. 20: IR-Spektrum des Enantiomeren (+)6b

5. Biologische Prüfung

5.1. In-vivo-Testsysteme

Die zahlreichen Plasmodienarten sind hochspezifisch an ihre Wirte gebunden. Daher ist es außerordentlich schwierig, humanpathogene Erreger auf Labortiere zu übertragen.

5.1.1. Malaria der Vögel

Weit verbreitet ist die Vogelmalaria, die der menschlichen strukturell ähnelt. Auf dieser Basis wurde das erste Tiermodell entwikkelt.

Wurden in den Jahren 1926 bis 1935 hauptsächlich mit P. cathemerium infizierte Kanarienvögel verwendet, so war das Tiermodell der Wahl von 1935 bis 1948 - und damit auch für die umfangreichen Screenings innerhalb des amerikanischen Antimalariaprogramms während des Zweiten Weltkrieges - das mit P. gallinaceum infizierte Küken.[64]

5.1.2. Malaria der Nagetiere

Eine Wende trat 1948 durch die Entdeckung von P. berghei in der afrikanischen Baumratte (Thamnomys surdaster) durch VINCKE und LIPS[65] ein. Dieser Erreger läßt sich auch auf andere Nagetiere übertragen. Seither werden mit P. berghei infizierte Albinomäuse für Routinescreenings verwandt.

Obwohl in der Nagetiermalaria nur ein exoerythrozytärer Zyklus auftritt, ähnlich wie bei P. falciparum, und es somit schwierig ist, anhand dieses Modells Aussagen über kausalprophylaktisch wirkende oder radikal heilende Substanzen zu machen, ist es doch das wichtigste Modell für die Prüfung von neuen Wirkstoffen geworden.

Man unterscheidet Tests, in denen nach Infektion der gesamte Arzneistoff in einer Dosis gegeben wird[66,67] von solchen, bei denen nach Infektion an vier aufeinander folgenden Tagen die zu prüfende Substanz appliziert wird.[68]

Eine weitere Methode besteht darin, den Arzneistoff im Futter vermischt zu verabreichen.[69] Wegen der Unsicherheit der Futteraufnahme und der damit verbundenen schwer bestimmbaren Menge des zur Wirkung gelangten Arzneistoffes konnte sich dieser Test nicht durchsetzen.

5.1.3. Malaria der Affen

Als weiterführendes Testmodell diente ca. 30 Jahre lang der Rhesusaffe (Macaca mulatta).[70] P. cynomolgi-Infektionen dieses Tieres ähneln einer P. vivax-Infektion beim Menschen. Daher ist es möglich, an diesem Modell auch Substanzen zu prüfen, die kausalprophylaktisch oder gegen Rezidive wirksam sein sollen.

Die P. knowlesi-Infektion ähnelt der menschlichen P. falciparum-Infektion und wurde für parasitologische Studien verwandt. Ein großer Fortschritt bestand darin, daß 1966 und 1967 die Übertragung

der humanpathogenen Erreger P. vivax und P. falciparum auf Eulenaffen (Aotus trivirgatus) gelang.[72] Seither ist dieses Modell ein fester Bestandteil bei Prüfungen neuer Substanzen sowohl an sensitiven wie auch an resistenten Stämmen geworden.

5.2. In-vitro-Testsysteme

In-vivo-Testsysteme sind aufwendig und kostspielig. Deshalb wurde schon lange nach in-vitro-Testsystemen gesucht. In-vitro-Testsysteme bieten manche Vorteile:

1. für ein erstes Screening werden sehr kleine Substanzmengen benötigt;
2. es können viele verschiedene Substanzklassen nebeneinander getestet werden;
3. man erhält relativ schnell Ergebnisse;
4. Metabolismus und Immunität des Wirtes werden umgangen;
5. es ist möglich, Resistenzen zu züchten;
6. ohne Rücksicht auf die Toxizität lassen sich hohe Arzneistoffkonzentrationen austesten.

Gleichzeitig haben in-vitro-Testmethoden aber auch ihre Begrenzungen:

1. Voraussetzung ist eine kontinuierliche stabile Parasitenreserve;
2. es dürfen keine Interaktionen der zu prüfenden Substanz mit dem Nährmedium auftreten;
3. eventuell wirksame Metabolite werden nicht erfaßt;
4. es sind keine Toxizitätsprüfungen möglich.

5.2.1. Kurzzeitkulturen

Die ersten Versuche dieser Art erstreckten sich zwar nur über einen bzw. einige wenige Entwicklungszyklen, waren aber sehr wertvoll für chemotherapeutische und biologische Studien. Dazu sind infizierte Tiere mit genügend hoher Parasitämie nötig. Ihnen wird Blut abgenommen, das - mit dem Wirkstoff versetzt - inkubiert wird.

So wurde z.B. der Arzneistoffeinfluß auf Glukoseverbrauch und Milchsäureproduktion an P. berghei infizierten Rattenerythrozyten geprüft, während an P. knowlesi aus Rhesusaffen der Einbau von C^{14}-markiertem Methionin in Proteine verfolgt wurde.[73]

An P. falciparum, sowohl von Patienten als auch von Eulenaffen gewonnen, wurden Versuche zur Unterscheidung von Chloroquine-sensitiven und resistenten Stämmen vorgenommen. Die Ergebnisse zeigten eine gute Korrelation zu denen der Tierversuche.

5.2.2. Langzeitkulturen

Ein bahnbrechender Erfolg gelang TRAGER 1976 mit der kontinuierlichen Züchtung von P. falciparum in Humanserum.[74] Diese Methode bietet sich für ein großes Screening an. Da die Kulturen jedoch ununterbrochen in ihrem Wachstum durch mikroskopische Betrachtung verfolgt werden müssen, ist die Methode sehr personalaufwendig.

5.2.3. Halbautomatische Technik

DESJARDINS[75] beschrieb 1979 einen halbautomatischen Test. Dabei wird ^{3}H-Hypoxanthin dem Nährmedium zugefügt. Hypoxanthin ist ein essentieller Wuchsstoff der Parasiten, den diese vom Wirt beziehen. Nach bestimmter Inkubationszeit werden die Zellen abgetrennt, ihre Radioaktivität wird gemessen. Die gemessene Radioaktivität läuft dem Hypoxanthineinbau der Parasiten parallel, so daß genaue Aussagen über das Parasitenwachstum gemacht werden können.

Wenn auch durch die letztgenannten Entwicklungen schon große Fortschritte gemacht worden sind, so darf doch nicht vergessen werden, daß es bisher noch nicht gelang, sowohl einen gesamten Entwicklungszyklus in-vitro zu züchten als auch eine in-vitro-Methode für P. vivax zu entwickeln.

In-vitro-Techniken werden auch in Zukunft kein Ersatz für Tiermodelle sein. Ihr hoher Wert liegt in der Ergänzung durch eine ausgewogene Verknüpfung beider Methoden unter Berücksichtigung der jeweiligen Vor- und Nachteile.

5.3. Ergebnisse der biologischen Prüfung

Die Racemate **7a-f** wurden unter Leitung von Herrn Dr. W. RAETHER in der parasitologischen Abteilung der Fa. Hoechst auf ihren blutschizontoziden Effekt gegen P. berghei (Stamm K 173, s e n s i t i v) in der Albinomaus getestet. Dazu wurden jeweils 3 Tiere (HOE: NMR kf; SPF 71) von 18 bis 20 g KGW mit 3 x 10^{6} parasitierten Erythrozyten

intraperitoneal infiziert. Zwei Stunden nach der Infektion sowie an den folgenden 4 Tagen wurden die in Wasser gelösten Substanzproben oral und s.c. appliziert. Die Versuchsdauer betrug 21 Tage.

Aus den in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnissen ist ersichtlich, daß außer den Substanzen **7c** und **7f** alle anderen sowohl oral als auch s.c. ähnliche Wirksamkeit aufweisen wie Chloroquine-diphosphat.

Das wirksamste Präparat, **7a**, wurde unter identischen Bedingungen auch gegen P. berghei (Stamm K173, Chloroquine-resistent) geprüft. Aus den Ergebnissen der Tabelle 7 ist eine geringfügige Überlegenheit von **7a** über Chloroquine-diphosphat ersichtlich.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Enantiomeren von **7e** sind aus Tabelle 8 ersichtlich. Danach ist (+) **7e** bei oraler Gabe etwa 2,5mal so wirksam wie (-)**7e**, während bei sc-Injektion (-)**7e** die größere Wirksamkeit besitzt.

Beide Enantiomere sind in ihrer Wirkung sowohl dem Racemat von **7e** als auch Chloroquine-diphosphat deutlich unterlegen.

Tab. 6:

Präparat	Dosis mg/kg Applikat.	Überlebenszeiten Tage nach Infektion				Anzahl Tiere parasitenfrei/ gesamt	Wirkung
7a	50 oral	21	21	21		3 / 3	Dosis curativa (DC)
	25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 oral	20	21	21		2 / 3	Rezidivdosis (RD)
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	21	21	21	21	4 / 4	Dosis curativa (DC)
	3,125 s.c.	6	8	9	12	0 / 4	Hemmd.(HD)/Rezidivd.
	1,56 s.c.	6	7	7	7	0 / 4	keine (Ø)
7d	50 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 oral	7	7	9		0 / 3	Hemmdosis (HD)
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	11	13	15	21	1 / 4	RD
	3,125 s.c.	7	10	10	10	0 / 4	HD
	1,56 s.c.	6	6	6	7	0 / 4	Ø
7c	50 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 oral	14	19	21		1 / 3	RD
	6,25 oral	6	6	10		0 / 3	Ø / HD
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	20	21	21		2 / 3	RD

Fortsetzung **Tab. 6:**

Präparat	Dosis mg/kg Applikat.	Oberlebenszeiten Tage nach Infektion				Anzahl Tiere parasitenfrei/ gesamt	Wirkung
7f	50 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	25 oral	7	10	20		0 / 3	HD/RD
	12,5 oral	6	10	14		0 / 3	HD
	6,25 oral	5	6	7		0 / 3	Ø
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		2 / 3	RD
	6,25 s.c.	6	9	20		0 / 3	Ø/HD
7b	50 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	3,125 oral	15	16	17	18	0 / 4	RD
	1,56 oral	8	12	16	17	0 / 4	RD
	0,78 oral	5	10	11	15	0 / 4	RD/HD
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	3,12 s.c.	5	10	10	11	0 / 4	HD
	1,56 s.c.	5	6	6	6	0 / 4	Ø
	0,78 s.c.	5	5	9	11	0 / 4	Ø
7e	50 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	25 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 oral	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 oral	9	10	21		0 / 3	RD
	50 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	12,5 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	21	21	21		3 / 3	DC
	6,25 s.c.	14	17	21	21	1 / 4	RD
	3,125 s.c.	10	12	13	14	0 / 4	RD
	1,56 s.c.	9	12	14	17	0 / 4	RD

Fortsetzung **Tab. 6**:

Präparat	Dosis mg/kg Applikat.	Überlebenszeiten Tage nach Infektion				Anzahl der Tiere parasitenfrei/ gesamt	Wirkung
Chloroquindiphosphat	12,5 oral	21	21		21	3 / 3	DC
	6,25 oral	6	10	11	12	0 / 4	RD/HD
	3,125 oral	8	10	11	11	0 / 4	HD
	1,56 oral	5	5	6	7	0 / 4	Ø
	6,25 s.c.	13	14	15	15	0 / 4	RD
	3,125 s.c.	11	13	13	14	0 / 4	RD/HD
	1,56 s.c.	7	7	11	12	0 / 4	HD
Amodiaquin HCl	6,25 oral	21	21	21	21	4 / 4	DC
	3,125 oral	11	12	13	14	0 / 4	RD
	1,56 oral	6	7	7	8	0 / 4	HD
	6,25 s.c.	21	21	21	21	4 / 4	DC
	3,125 s.c.	11	12	13	14	0 / 4	RD
	1,56 s.c.	6	7	7	8	0 / 4	HD
Infizierte Kontrollen	0	5 6	5 6	5 7	5 8	0 / 8	-

Tab. 7:

Präparat	Dosis mg/kg Applikat.	Überlebenszeiten Tage nach Infektion				Anzahl Tiere parasitenfrei/ gesamt	Wirkungsbeurteilung (Parasitämie)
7a	50 oral	21	21	21	21	0 / 4	Rezidivdosis (RD)
	25 oral	0*	21	21	21	0 / 4	RD
	12,5 oral	19	21	21	21	0 / 4	Hemmdosis (HD)
	6,25 oral	20	21	21	21	0 / 4	keine (Ø)
	50 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	RD
	25 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	RD
	12,5 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	RD
	6,25 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	HD
Chloroquindiphosphat	50 oral	21	21	21	21	0 / 4	HD
	25 oral	15	18	21	21	0 / 4	Ø
	12,5 oral	21	21	21	21	0 / 4	Ø
	6,25 oral	16	18	18	19	0 / 4	Ø
	50 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	HD
	25 s.c.	17	21	21	21	0 / 4	Ø
	12,5 s.c.	14	16	18	21	0 / 4	Ø
	6,25 s.c.	16	17	19	21	0 / 4	Ø
Amodiaquin HCl	50 oral	19	19	21	21	0 / 4	HD
	25 oral	18	21	21	21	0 / 4	HD
	12,5 oral	16	18	21	21	0 / 4	HD
	6,25 oral	16	18	21	21	0 / 4	Ø
	50 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	RD
	25 s.c.	19	21	21	21	0 / 4	HD/RD
	12,5 s.c.	19	21	21	21	0 / 4	HD
	6,25 s.c.	21	21	21	21	0 / 4	HD
Infizierte Kontrollen	0	18 21	20 21	20 21	21 21	0 / 8	-

* intercurrent gestorben

Tab. 8:

Präparat	Dosis mg/kg Applikat.	Oberlebenszeiten Tage nach Infektion				Anzahl Tiere/ parasitenfrei/ gesamt	Wirkung
+ 7e	50 oral	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dosis curativa (Dc)
	25 oral	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	12,5 oral	7	14	14	20	0 / 4	Rezidivdosis (RD)
	6,25 oral	7	7	7	9	0 / 4	keine (Ø)
	3,12 oral	6	7	7	9	0 / 4	Ø
	50 s.c.	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	25 s.c.	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	12,5 s.c.	20	>21	>21	>21	3 / 4	RD
	6,25 s.c.	7	7	9	9	0 / 4	Hemmdosis (HD)
	3,12 s.c.	6	6	7	7	0 / 4	Ø
- 7e	50 oral	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	25 oral	17	>21	>21	>21	3 / 4	RD
	12,5 oral	7	9	14	20	0 / 4	HD
	6,25 oral	6	6	6	7	0 / 4	Ø
	3,12 oral	6	7	7	9	0 / 4	Ø
	50 s.c.	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	21 s.c.	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	12,5 s.c.	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	6,25 s.c.	7	9	9	9	0 / 4	HD
	3,12 s.c.	7	7	7	7	0 / 4	Ø
Chloroquin-diphosphat	12,5 oral	>21	>21	>21	>21	4 / 4	Dc
	6,25 oral	14	14	20	20	0 / 4	RD
	6,25 s.c.	20	>21	>21	>21	3 / 4	RD
	3,12 s.c.	7	12	16	16	0 / 4	HD/RD
Infizierte Kontrollen	0	6 7	7 7	7 9	7 9	0 / 8	-

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: BOCHI 510 der Fa. Büchi (Flavil/Schweiz)
Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Elementaranalysen: PERKIN-ELMER-ELEMENTAR-ANALYSATOR 240 B

IR-Spektren: PERKIN-ELMER-SPEKTRALPHOTOMETER 297
Aufnahme als $CHCl_3$-Lösung

Massenspektren: CH-7A VARIAN MAT (70 eV)
CH-5D VARIAN MAT (80 eV)

^{1}H-NMR-Spektren: BRUKER WM-250 in den angegebenen Lösungsmitteln. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der TMS-Skala angegeben. Die Resonanzsignale werden wie folgt angegeben:

s = Singulett
d = Dublett
t = Triplett
q = Quartett
qu = Qintett
m = Multiplett
dt = Dublett vom Triplett
tt = Triplett vom Triplett

GC-Analysen: PERKIN-ELMER-GASCHROMATOGRAPH F22

Dünnschichtchromatographie:
DC-Fertigfolien: Polygram SIL G/UV_{254} der Fa. Macherey + Nagel 40 x 80 mm.

Detektion: Universal UV-Lampe 29 200,

254 und 366 nm der Fa. Camag (W.-Berlin)

D_1 : Reagenz nach DRAGENDORFF[76]

D_2 : Ninhydrin-Reagenz[76]

D_3 : 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0,4 % in 2 N HCl)[77]

Fließmittel: alle Angaben in ml/ml

F_1 : Toluol / Diethylamin : 9 + 1

F_2 : Toluol / Ethanol / CH_3COOH : 5 + 4 + 1

F_3 : Wassergesättigtes Ethylacetat

F_4 : $CHCl_3$ / Aceton / NH_3 : 2 + 7,5 + 0,5

F_5 : $CHCl_3$ / EtOH : 9 + 1

6.2. Chemikalien-und Geräteverzeichnis

4-Chlor-buttersäurechlorid	Janssen	Best.-Nr.: C 3060-4
Isopropylbromid	Ferak	Best.-Nr.: 30 847
Benzylbromid	Merck	Best.-Nr.: 9705059
Cadmiumchlorid	Baker	Best.-Nr.: 1039
Dimethylamin	Fluka	Best.-Nr.: 38931
Diethylamin	Fluka	Best.-Nr.: 31730
Al-Ni-Catalyst	Janssen	Best.-Nr.: 22,165-1
4,7-Dichlorchinolin	Aldrich	Art.-Nr.: 12,143-7
Naphthalin-1,5-disulfonsäure	Merck	
Al_2O_3 für Säulenchromatographie:	Alumina Woelm N Akt. 1	Best.-Nr.: 02084
(+) Di-O,O'-p-toluyl -D-weinsäure:	Fluka	Best.-Nr.: 43822
(-) Di-O,O'-p-toluyl-L-weinsäure:	Fluka	Best.-Nr.: 43821
Dri-Na	Baker	Best.-Nr.: 0117

2-Diethylaminoethylchlorid-HCl Aldrich Art.-Nr.: D87 20-1

2-Dimethylaminoethylchlorid-HCl Janssen Best.-Nr.: D14120-8

d-10 Camphersulfonsäurechlorid Janssen Best.-Nr.: 21957-6

(-) Camphansäurechlorid Janssen Best.-Nr.: 22617-3

N_2: Stickstoff 5,0; Mindestreinheit 99,999 Vol.% Fa. Linde

Titrierautomaten, Elektroden und Zubehör: Methrohm AG (Herisau/Schweiz)

Edelstahlautoklaven: V2A Stahl 1,4541 : 30,75 und 300 ml Fa. Roth, Karlsruhe

Metallbad: Wood'sche Legierung Baker Best.-Nr.: 1219

Lösungsmittel: "Trockener" Ether wurde über Dri-Na getrocknet

Ethanol ist 99 %, benzinvergällt

6.3. Computer als Hilfsmittel

Alle in dieser Arbeit abgebildeten NMR- und Massenspektren wurden mit Computer-Hilfe gezeichnet (Tischrechner HP 87, Plotter HP 9872B und HP 82901 M Flexible Disk Drive der Fa. Hewlett-Packard).

Die zugehörigen Programme wurden in der Computer-Sprache BASIC zunächst von meinem Kollegen Dr. E. SCHOTT[78] für den Tischrechner HP 9845 A entworfen. Mein Kollege M. METZER hat diese Programme für die Tischrechner HP 87 umgeschrieben und optimiert. Diesen beiden Herren danke ich für ihre Unterstützung.

Das Programm "NMR" dient zur Aufzeichnung von MMR-Spektren durch Abtasten einzelner Kurvenpunkte des Originals. Im Programm "MS" werden dem Rechner die Zahlenpaare (m/z; rel. Int. %) eingegeben. Außerdem besteht die Möglichkeit, MS-Peaks zu beschriften.

Prof. P. NICKEL hat ein Rechnerprogramm zum Zeichnen von Strukturformeln entwickelt[79] (BASIC für den Rechner HP 9816). Für das Programm wird folgende Gerätekombination benötigt: Rechner HP 9816 mit 768 kbyte Kernspeicher und zwei Kassettenlaufwerken, Plotter HP 9872 B, Graphics Tablett HP 9111 A sowie die zum Zusammenschluß der Geräte erforderlichen Interface und ROMs.

6.4. Allgemeine Arbeitsmethoden

6.4.1. Herstellung der Dialkylaminoketone 3a,b,d,e

6.4.1.1. Diethylamine

30 mmol Chlorketon wurden mit 75 mmol Diethylamin vermischt und in einem 75-ml-Autoklaven für 24 Stunden bei 150 °C (bzw. 20 Stunden bei 100 °C) im Trockenschrank belassen.

Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit Methanol quantitativ in einen Rundkolben überspült. Es wurde i.V. eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 N HCl aufgenommen und nach 6.4.8. kontinuierlich mit Ether extrahiert (2 bis 3 Stunden). Danach wurde die wäßrige Phase mit 10 N NaOH alkalisiert und ebenfalls erschöpfend extrahiert (ca. 4 Stunden). Die Etherphase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, i.V. eingeengt.

6.4.1.2. Dimethylamine

Dimethylamin besitzt einen Siedepunkt von 7 °C. Um es in flüssigem Zustand verarbeiten zu können, ist es notwendig, alle Gerät-

schaften vorzukühlen. Das Dimethylamin, der Autoklav sowie Meßzylinder und Trichter wurden über Nacht im Tiefkühlfach bei -14 °C aufbewahrt. Zur Reaktion wurden 30 mmol des im Kühlschrank aufbewahrten Chlorketons mit 75 - 90 mmol Dimethylamin zügig vermischt und in den Autoklaven gegeben. Je nach Ausgangsketon wurde der Autoklav 6 bzw. 24 Stunden bei 100 °C im Trockenschrank belassen. Aufarbeitung wie unter 6.4.1.1.

6.4.2. Herstellung der Oxime 4

25 mmol Aminoketon **3** wurden mit 62,5 mmol Hydroxylamin-HCl in 45 ml Methanol zwei bzw. vier Stunden lang unter Rückfluß gekocht.

Der Ansatz wurde i.V. zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 10 N NaOH auf pH 10 gebracht und erschöpfend extrahiert (6.4.8., vier Stunden). Die etherische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel i.V. abgezogen.

6.4.3. Reduktion der Oxime zu Diaminen 5

5 mmol Oxim wurde im Methanol gelöst. Unter Kühlung in einem Eis-Wasserbad und unter gutem Rühren wurden abwechselnd portionsweise insgesamt 1,7 g (20 mmol) Al-Ni-Legierung und 3 ml 2,5 N wäßrige NaOH hinzugefügt. Es wurde darauf geachtet, daß der Ansatz eine Temperatur von 20 bis 22 °C nicht überschritt. Die Reaktionszeiten betrugen zwischen sieben und 33 Stunden. Die Lösung wurde nach beendeter Reaktion vom Nickel-Schlamm abgesaugt, das Methanol wurde

i.V. abgezogen. Zur Abtrennung von Verunreinigungen wurde der Ansatz mit 6N HCl auf pH_5 gebracht und von pH5 bis pH 12 nach 6.4.8. extrahiert (jede pH-Stufe ein bis zwei Stunden).

6.4.4. Rückisolierung der Diamine (+)(-)5b und (+)(-)5e aus den Salzen 27b,e

8 mmol des Salzes **27** wurden in 200 ml H_2O gelöst und mit 10 N NaOH alkalisiert. Die Mischung wurde 4mal mit je 60 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel wurde abgezogen.

6.4.5. Synthese der Chloroquine-Analogen 6

30 mmol Diamin wurde mit 12 mmol Phenol und mit 36 mmol 4,7-Dichlorchinolin acht bis elf Stunden lang unter Rühren und Rückfluß auf 140 ^{o}C erhitzt. Der Ansatz verfärbte sich von hellgelb nach tiefbraun und wurde sehr zäh. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 1 N HCl aufgenommen und nach 6.4.8. von pH 3 bis pH 11 kontinuierlich mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein zäher, dunkelbrauner Rückstand, der in einigen Fällen kristallisierte.

6.4.6. Säulenchromatographie der Chloroquine-Analogen

Zur Abtrennung der dunklen Oxidationsprodukte der Rohprodukte von 6.4.5. wurde eine Säulenchromatographie über Al_2O_3 vorgenommen.

Dazu wurden 20 - 25 g Al_2O_3 in eine Säule mit Glassinterfritte und Hahn in Cyclohexan luftblasenfrei eingefüllt.

4 g Rohprodukt wurden in ca. 80 ml Cyclohexan unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wurde mit 12 g Al_2O_3 versetzt, die Mischung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Nachdem diese Mischung auf die Säule aufgegeben war, wurde mit einer 1 - 2 % Diethylamin enthaltenden Cyclohexanlösung eluiert. Nach dem Einengen des Eluats entstanden zunächst wieder ölige Produkte, die jedoch spontan oder im Laufe von wenigen Tagen durchkristallisierten. Die festen Substanzen wurden noch einmal aus Petrolether (Kp 40 - 60 °C) umkristallisiert.

6.4.7. Herstellung der NDS-Salze 7, (+)/(-)7b, (+)/(-)7e

Eine Probe Naphthalin-1,5-disulfonsäure wurde titriert. Danach wurde eine 0,2 molare wäßrige Lösung hergestellt.

Zur Umsetzung wurden 4 mmol der ebenfalls titrierten Basen in 50 ml Methanol heiß gelöst und mit einer äquivalenten Menge an NDS-Lösung unter Erhitzen versetzt. Es wurde heiß filtriert, die Lösung i.V. eingeengt. Die entstandenen weißen Pulver wurden in Wasser und Methanol unter Erhitzen gelöst und wiederum heiß filtriert. Aus den Lösungen fielen im Falle der Racemate feinkristalline Salze an, die abgesaugt und i.V. getrocknet wurden; im Falle der Enantiomeren wurden die Lösungen i.V. eingeengt.

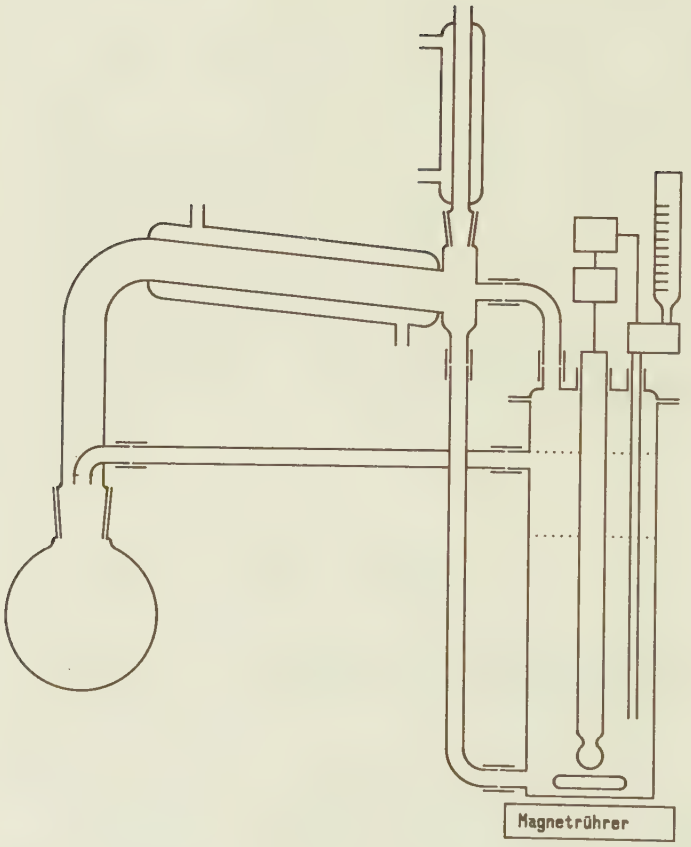


Abb. 21:

6.4.8. Reinigung durch Flüssig-Flüssig-Extraktion bei konstantem pH[80]

Das zu reinigende Produkt wurde in Wasser bzw. verdünnter HCl gelöst, die Lösung wurde mit HCl auf den gewünschten Anfangs-pH eingestellt. Dann wurde die Mischung in die Extraktionsapparatur

(Abb. 21) eingebracht und mit Ether überschichtet. Der pH wurde mit einer Glaselektrode überwacht und durch automatische Zugabe von NaOH solange im gewünschten Bereich gehalten, bis die Lösung erschöpfend extrahiert war. Nun wechselte man die Vorlage und stellte auf die nächst höhere pH-Stufe ein.

6.4.9. Titrationsmethoden

Unter Verwendung folgender Geräte der Fa. Metrohm wurden die Titrationen durchgeführt:

Titroprocessor E636
Dosimat E535
Wechseleinheit E 552-1
kombinierte pH-Glaselektrode EA125 bzw.
kombinierte Silberelektrode EA 252
Mikrotitriergefäß EA 880-5

Titrant: T_1 - T_3 : 0,05 M $HClO_4$ in Dioxan
T_4 : 0,1 N KOH
T_5 : 0,1 N $AgNO_3$

Solvens: T_1 : Eisessig
T_2 : Acetonitril
T_3 : Acetanhydrid
T_4 : DMF
T_5 : Wasser

Bestimmung der Äquivalentmasse

Eine genau gewogene Menge Substanz, entsprechend ca. 0,5 - 1,5 ml des zu erwartenden Verbrauchs an Titrant, wurde in 5 ml des jeweiligen Lösungsmittels gelöst und unter den angegebenen Geräteparametern titriert (Glaselektrode). Zur Berechnung der Äquivalentmasse wurde folgende Formel angewandt:

$$\text{Äq.-Masse} = \frac{\text{Einwaage (mg)}}{\text{Verbrauch (ml)} \cdot \text{Faktor}_{\text{Titrant}}}$$

Bestimmung des Chloridgehaltes

Zu 0,5 ml des im Meßkolben aufgefüllten Ansatzes wurden 4 ml Wasser zugefügt. Nach Zugabe von 0,5 ml Eisessig wurde mit 0,1 N $AgNO_3$ titriert (Silberelektrode).

$$Cl^-(mg) = Äq_{Cl\text{-Keton}} \cdot \text{Faktor}_{\text{Titrant}} \cdot \text{Verbrauch (ml)}$$

6.4.10. Gaschromatographie

Die von mir hergestellten flüssigen, unzersetzt verdampfbaren Substanzen wurden entweder auf gepackten Stahl- und Glassäulen oder auf einer Quarz-Dünnfilmkapillarsäule getestet. Bei allen Versuchen waren folgende Bedingungen identisch:

Gerät:	PERKIN ELMER F22
Schreiber:	PE 56 2,5 mV
Papiervorschub:	0,5 cm/min

Detektor:	FID
Trägergas:	N_2
Einspritzmenge:	0,5 µl

Einzelangaben in Tabelle 9 und bei den Arbeitsvorschriften.

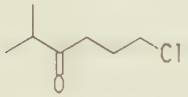
Herrn D. GRUNOW danke ich an dieser Stelle herzlich für seine engagierte Mitarbeit bei der Optimierung der GC-Bedingungen.

Tab. 9:

Bedingung	1	2	3	4	5	6	7	8
Säulenmaterial	Glas	Stahl	Quarz-Dünnfilmkapillare	Glas	Glas	Glas	Glas	Glas
Säulenlänge [ft.]	5	5	25 m	5	5	5	5	6
innerer Ø [mm]	3	2	0,2	3	3	3	3	3
Träger	Chromosorb G-AW	Chromosorb G-AW	-	Volaspher A_2	Volaspher A2	Chromosorb GHP	Kieselgel	Chromosorb G-AW DMCS
Korn [mesh]	60 - 80	80 - 100	-	100 - 120	100 - 120	80 - 100	0,2-0,3 mm	80 - 100
Flüssige Phase	Carbowax 15000	Carbowax 20M	Silicon OV 101	Silicon OV 17	Silicon UC W98	Silicon DC 200	Carbowax 20M	SP 1000
Belegung [%]	5	5	-	3	3	10	15 + 5% KOH	2,5
Temperatur I.P.[°C]	180 °C	250	250	300	300	300	200	200
Temperatur Detektor[°C]	250	300	300	300	300	300	300	300
Temperaturprogramm	60 - 120 8°/min	60 - 180 4°/min	60 - 180 2°/min	60 - 300 30°/min	60 - 280 6°/min	-	-	70 - 200 6°/min
Vorintervall [min]	16	-	-	2	-	-	-	-
Trägergas-Menge[ml/min]	25	15	1	45	15	15	25	45
Trägergas-Vordruck[bar]	1	0,8 (60°C)	1,5	1,6(60°C)	0,5 (60°C)	1,1	0,8	1,5(70°C)
Luft-Menge [ml]	350	350	350	350	350	350	350	350
Luft-Vordruck [bar]	5	3	5	3	5	5	3	3
H_2-Menge [ml]	35	35	35	35	35	35	35	35
H_2-Vordruck [bar]	3	2	3	2	3	3	2	2
Split	-	-	40	-	-	-	-	-

6.5. Arbeitsvorschriften

6-Chlor-2-methyl-hexan-3-on 1a[29]



In Anlehnung an[29] wurde der Dreihalskolben (Abb. 3) mit 2,4 g (0,1 mol) Mg-Spänen und einem Körnchen Jod bestückt. Der Pulvertrichter wurde mit 11,5 g (63 mmol) $CdCl_2$ beschickt, im oberen Tropftrichter befand sich 12,3 g (0,1 mol) Isopropylbromid in 50 ml trockenem Ether. Der Hahn zum unteren Tropftrichter sowie der im Belüftungsrohr war geschlossen. Die Apparatur wurde sorgfältig evakuiert (Wasserstrahlpumpe) und anschließend mit nachgereinigtem Stickstoff durchspült. Dies geschah viermal.

Nun wurde aus dem Tropftrichter die etherische Isopropylbromid-Lösung so hinzugefügt, daß die Mischung lebhaft siedete. Zum Ende der Reaktion wurden noch 2 g Isopropylbromid zur vollständigen Auflösung des Magnesiums hinzugefügt.

Die so bereitete Grignard-Lösung wurde mit einem Kryostaten (Fa. Neslab Instruments Inc.) auf -50 °C abgekühlt. Unter Lichtausschluß wurde das getrocknete, fein gepulverte $CdCl_2$ innerhalb von zehn Minuten aus dem Pulvertrichter zugefügt. Anschließend wurde noch zwei Stunden weitergerührt.

Nun wurden 9,9 g (70 mmol) Chlorbuttersäurechlorid in 20 ml trockenem Ether innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Daraufhin wurde weitere 24 Stunden bei -50 °C und unter Lichtausschluß gerührt.

Zur Hydrolyse wurden 50 ml Wasser und 5 ml konzentrierte HCl zugetropft. Aus der weißen Suspension bildeten sich zwei Phasen: eine klare wäßrige und eine gelbe Etherphase.

Die Etherphase wurde zweimal mit je 15 ml Wasser gewaschen, dann einmal mit 10 %iger Na_2CO_3-Lösung und noch zweimal mit je 15 ml Wasser.

Die Etherphase wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein gelblich-braunes Öl.

Ausbeute: 9,5 g = 63,9 % d.Th.

DC (F_1/D_3) : h Rf = 56

GC (B_1): 134 mm (100 %)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3670 w	3510 w	breit	3030 S	2980 s	2940 s	2880 S
1710 s	1465 m	1445 m	1385 m	1370 m	1295 m	1160 W
1105 m	1060 m	970 w	895 w	650 m		

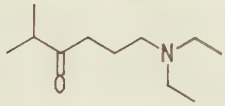
Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

150 (5)	148 (8)	107(27)	105(83)	77 (19)	71 (39)	43 (100)

250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (CD Cl_3): d/ppm

1,11 (d, J = 6,7 Hz, 6 H; 3H-1; 3H-7)
2,04 (qu, J = 6,7 Hz, 2 H; 2H-5)
2,50-2,60 (m, 1 H; H-2)
2,66 (t, J = 6,7 Hz; 2 H; 2H-6)
3,58 (t, J = 6,7 Hz; 2 H; 2H-4)

6-Diethylamino-2-methyl-hexan-3-on 3d



44,4 g (0,3 mol) **1a** wurden mit 54,7 g (0,75 mol) **2b** 24 Stunden lang bei 150 °C nach 6.4.1.1. umgesetzt.

Ausbeute: 38,9 g = 87,4 % braues Öl

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 54

1a h Rf = 56

GC (B_2): 91,5 mm (82 %); 184 mm; 214 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 185,3 / 192,2 (T_1)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3670 m	3360	breit	2980 s	2940 S	2880 m	2460 w
1710 s	1665 w	1630 w	1605 w	1470 m	1390 m	1240 m
1090 w	1025 w					

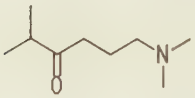
Massenspektrum (60 °C) m/z (rel. Int. %)

185 (3)	142 (3)	113 (11)	86 (100)	72 (4)	43 (19)

250-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm

0,96 (t; J = 7,0 Hz;	6 H; -$\underline{CH_3}$ - CH_2 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)
0,98 (d; J = 7,0 Hz;	6 H; 3 H-1; 3 H-7)
1,55 (qu; J = 7,0 Hz;	2 H; 2 H-5)
2,29 (t; J = 7,0 Hz;	2 H; 2 H-4)
2,36-2,46 (m;	6 H; 2 H-6; -CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - $\underline{CH_2}$ - CH_3)
2,54-2,62 (m;	1 H; H-2)

6-Dimethylamino-2-methyl-hexan-3-on 3a



14,8 g (0,1 mol) **1a** wurden mit 13,5 g (0,3 mol) **2a** 6 Stunden lang bei 150 °C nach 6.4.1.2. umgesetzt.

Ausbeute: 11,9 g = 75,7 % braunes Öl.

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 45

1a: h RF = 56

GC (B_3): 37 mm (93 %); 217 mm; 223 mm

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3150	breit	2970 s	2950 S	2860 m	2820 m
2780 m	2495 w	1705 S	1460 s	1380 m	1365 m	1260 w
1210 w	1150 w	1095 w	1015 w	950 w	890 w	835 w
730 w	660 w					

Massenspektrum (40 °C) m/z (rel. Int. %)

157 (2)	142 (3)	114 (4)	84 (3)	71 (20)	58 (100)	43 (6)

250 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): d/ppm

1,05 (d; J = 7,1 Hz; 6 H; 3 H-1; 3 H-7)

1,7 (qu; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-5)

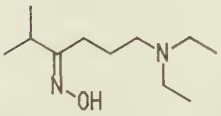
2,17 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,18 - 2,24 (m; 2 H; 2 H-4)

2,45 (t; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-6)

2,57 (m; 1 H; H-2)

6-Diethylamino-2-methyl-hexan-3-on-oxim 4d



29,0 g (0,16 mol) **3d** wurden mit 28 g (0,4 mol) Hydroxylamin - HCl in 230 ml Methanol 4 Stunden lang nach 6.4.2. umgesetzt.

Ausbeute: 28,8 g = 92 %

DC (F_1/D_1): h Rf = 40

3d h Rf = 55

GC (B_2): 171,5 mm (97 %); 90 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 200,4 / 172,7 (T_1)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3580 s	3260	breit	2985 s	2940 S	2880 m	2820 m
2500 w	1720 w	1680 w	1470 m	1375 m	1295 w	1195 w
1090 w	1070 w	940 m	665 m			

Massenspektrum (110 °C) m/z (rel. Int. %)

200 (4)	183 (3)	140 (1)	112 (5)	86 (100)	41 (12)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm:

0,92 (t; J = 7,0 Hz; 6 H; $\underline{CH_3}$ - CH_2 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)

1,02 (d; J = 7,0 Hz; 6 H; 3 H-1; 3 H-7)

1,47 - 1,61 (m; 2 H; 2 H-5)

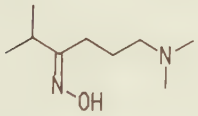
2,05 - 2,19 (m; 2 H; 2 H-4)

2,31 - 2,49 (m; 6 H; 2 H-6; CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - $\underline{CH_2}$ - CH_3)

3,23 - 3,34 (m; 1 H; H-2)

10,25 (s; 1 H; -OH; D_2O-austauschbar)

6-Dimethylamino-2-methyl-hexan-3-on-oxim 4a



7,8 g (50 mmol) **3a** wurden mit 8,6 g (0,125 mol) Hydroxylamin - HCl in 90 ml Methanol 2 Stunden lang nach 6.4.2. umgesetzt.

Ausbeute: 7,8 g = 89 % gelb-braunes Öl

DC (F_1/D_1): h Rf = 36

3a: h Rf = 45

GC (B_3): 95 mm (84 %); 98 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 172,3 / 211,1 (T_1)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3360 w	3580 m	3250	breit	2960 S	2870 m	2820 m
2780 m	2490 w	1460 s	1360 w	1260 w	1210 w	1100 w
1070 w	940 m	835 w	720 w	660 w		

Massenspektrum (110 °C) m/z (rel. Int. %)

155 (6)	112 (3)	86 (9)	84 (40)	71 (2)	58 (100)	43 (12)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6): d/ppm

0,97 (d; J = 6,9 Hz; 3 H; 3 H-1)

1,02 (d; J = 6,9 Hz; 3 H; 3 H-7)

1,49 - 1,61 (m; 2 H; 2 H-5)

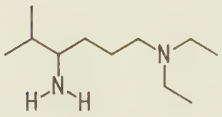
2,10 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,13 - 2,22 (m; 4 H; 2 H-6; 2 H-4)

2,39 - 2,49 (m; 1 H; H-2)

10,28 (s; 1 H; -OH; D_2O-austauschbar)

3-Amino-6-diethylamino-2-methyl-hexan 5d



14 g (70 mmol) **4d** wurden mit 17,8 g (0,21 mol) Al/Ni-Legierung und 37,3 ml (93 mmol) 10 %iger NaOH nach 6.4.3. reduziert. Reaktionszeit: 7,5 Stunden.

Ausbeute: 9,8 g = 75,3 %

DC (F_1/D_2): h Rf = 26

4d: h Rf = 40

GC (B_3): 89 mm (99 %); 108 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 93,2; 186,4 / 93,8; 190,6 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3170	breit	2960 s	2940 S	2880 s	2820 S
2500 m	1580 s	1465 m	1325 m	1090 m	1070 S	

Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

186 (3)	144 (6)	113 (11)	99 (7)	86 (100)	72 (15)	58 (38)
43 (12)						

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,8 (dd; J = 6,9 Hz; 6 H; 3 H-1; 3 H-7)

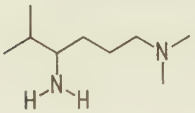
0,92 (t; J = 6,9 Hz; 6 H; $-\underline{CH_3} - CH_2 - N - CH_2 - \underline{CH_3}$)

1,06 - 1,52 (m; 5 H; 2H-4; 2 H-5; H-2)

2,28 - 2,36 (m; 3 H; 2 H-6; H-3)

2,41 (q; J = 6,9 Hz; 4 H; $-CH_2 - \underline{CH_2} - N - \underline{CH_2} - CH_3$)

3-Amino-6-dimethylaminohexan 5a



6g (35 mmol) **4a** wurden mit 8,9 g (105 mmol) Al/Ni-Legierung und 18,5 ml (46 mmol) 10 %iger NaOH nach 6.4.3. umgesetzt. Reaktionszeit: 5,5 Stunden.

Ausbeute: 5,0 g = 91 %

DC (F_1/D_2): h Rf = 17

4a: h Rf = 36

GC (B_3): 56 mm (96 %); 220 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 79; 158 / 76,2; 139 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 m	3370 w	3160	breit	2950 s	2860 s	2820 s
2780 s	2490 m	1585 m	1465 s	1370 m	1260 m	1210 w
1095 m	1050 w	1035 w	1005 w	910 m	885 w	860 w
840 w	725 w	655 m				

Massenspektrum (180 ^{o}C) m/z (rel. Int. %)

158 (3)	142 (5)	114 (16)	84 (21)	71 (35)	58 (100)	43 (16)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,78 (d; J = 6,8 Hz; 3 H; 3 H-1)

0,82 (d; J = 6,8 Hz; 3 H; 3 H-7)

1,04 - 1,13 (m; 1 H; H-2)

1,24 - 1,57 (m; 4 H; 2 H-4; 2 H-5)

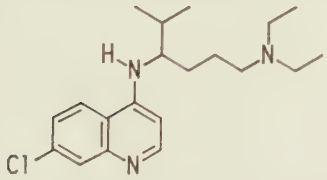
2,09 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,15 (t; J = 6,8 Hz; 2 H; 2 H-6)

2,34 (qu; J = 4,3 Hz; 1 H; H-3)

2,74 - 3,1 (breit; 2 H; NH_2; D_2O-austauschbar)

7-Chlor-4-(4-diethylamino-1-isopropylbutyl-amino)chinolin 6d



5,6 g (30 mmol) **5d** wurden mit 7,1 g (36 mmol) 4,7 Dichlorchinolin und 1,2 g Phenol 7,5 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 4,7 g = 45 %

2 g Rohprodukt wurden auf 12 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule auf 20 g Al_2O_3 gegeben, nach 6.4.6. eluiert.

Ausbeute: 1,8 g = 90 % Öl

DC (F_1/D_2): h Rf = 32

5d: h Rf = 26

GC (B_4): 92 mm (94 %); 31 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 173,75 ; 347,5 / 170,8;333,4 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3460 w	3170	breit	2965 s	2935 s	2875 w
2820 w	2490 w	1610 m	1580 s	1560 S	1520 m	1480 s
1465 s	1450 m	1435 s	1380 m	1335 m	1275 w	1240 w
1205 w	1125 m	1080 m	1050 m	905 w	885 m	856 w
805 w	725 w	660 w	640 w			

Massenspektrum (160 °C) m/z (rel. Int. %)

349 (1)	347 (3)	306 (2)	304 (7)	275 (3)	233 (8)	231 (3)
219 (6)	203 (3)	181 (2)	179 (6)	164 (2)	162 (3)	126 (5)
99 (4)	86 (100)	72 (4)	58 (12)	43 (6)		

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton-d_6): d/ppm

0,92 (dd; J = 7,1 Hz; 6 H; $\underline{H_3}C - CH - \underline{CH_3}$)

1,01 (t; J = 7,1 Hz; 6 H; $\underline{CH_3} - CH_2 - N - CH_2 - \underline{CH_3}$)

1,41 - 1,87 (m; 5 H; $H_3C - \underline{CH} - CH_3$; 2 H-2; 2 H-3)

2,4 (q; J = 7,1 Hz; 4 H; $CH_3 - \underline{CH_2} - N - \underline{CH_2} - CH_3$)

2,46 - 2,58 (m; 2 H; 2 H-4)

3,64 (qu; 5,3 Hz; 1 H; H-1)

6,26 (s; 1 H; -$\underline{NH}$; D_2O-austauschbar)

6,6 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-3')

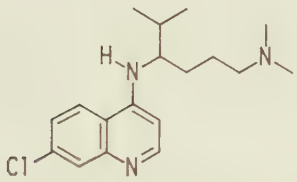
7,35 (dd; J = 8,9 Hz; J = 2,2 Hz; 1 H; H-6')

7,82 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,28 (d; J = 8,9 Hz; 1 H; H-5')

8,42 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-isopropylbutyl-amino)chinolin 6a



6,3 g (40 mmol) **5a** wurden mit 9,5 g (48 mmol) 4,7 dichlorchinolin und 1,6 g Phenol 9 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 7,5 g = 58,6 % d.Th.

2 g Rohprodukt wurden auf 9 g Al_2O_3 aufgezogen, über eine Säule von 20 g Al_2O_3 geschichtet und nach 6.4.6. mit ca. 6 l Fließmittel eluiert.

Ausbeute: 1,5 g = 75 %

Schmelzpunkt: 98 - 99 °C

DC(F_1/D_2): h Rf = 21 blaue Fluoreszenz

5a: h Rf = 17

GC (B_4): 69 mm (94 %); 49 mm; 63 mm

$C_{18}H_{26}ClN_3$ (319,5) Ber.: %C 67,60 %H 8,13 %N 13,14

Gef.: %C 67,51 %H 8.44 %N 13,07

Äq.-Masse: ber./gef.: 159,75; 319,5 /162,8; 369,9 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3440 m	3170	breit	2960 s	2860 m	2820 m
2780 w	2480 w	1610 m	1580 S	1525 m	1450 m	1375 m
1335 m	1275 w	1245 w	1210 w	1125 m	1080 m	1045 m
905 w	880 m	850 w	725 w	655 w	640 w	

Massenspektrum (80 °C) m/z (rel. Int. %)

321 (7)	319 (22)	278 (12)	276 (36)	233 (26)	231 (47)	206 (20)
179 (10)	162 (10)	142 (11)	99 (8)	98 (49)	84 (12)	71 (38)
58 (100)	44 (11)					

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton - d_6): d/ppm

1,01 (dd; J = 6,8 Hz; 6 H; $\underline{CH_3}$ - CH - $\underline{CH_3}$)

1,47 - 1,83 (m; 5 H; CH_3 - $\underline{CH}$ - CH_3; 2 H-2; 2 H-3)

2,07 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,21 (t; J = 6,8 Hz; 2 H; 2 H-4)

3,62 (qu; J = 5,3 Hz; 1 H;; H-1)

6,34 (d; J = 8 Hz; 1 H; NH; D_2O-austauschbar)

6,59 (d; J = 5,6 Hz; 1 H; H-3')

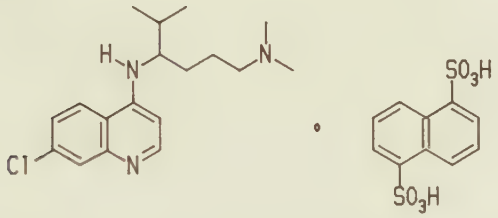
7,36 (dd; J = 8,9 Hz; J = 2,2 Hz; 1 H; H-6')

7,82 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,27 (d; J = 8,9 Hz; 1 H; H-5')

8,42 (d; J = 5,6 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4(4dimethylamino-1-isopropylbutyl-amino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7a



0,9 g (3 mmol) **6a** wurden mit 15,00 ml 0,2 M NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 1,5 g = 84 %

Schmelzpunkt: 232 °C

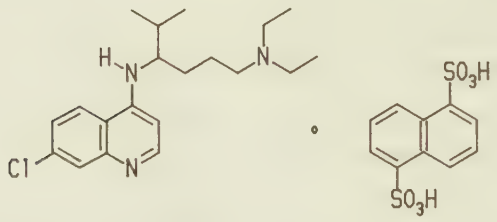
$C_{28}H_{32}ClN_3O_6S_2 \cdot 1\ H_1O$ (623,8)

Ber.: %C: 53,84 %H 5,44 %N 6,73

Gef.: %C: 53,42 %H 5,85 %N 6,71

Äq.-Masse: ber./gef.: 303,9 / 295,1 (T_4)

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-isopropylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7d



1,5 g (3 mmol) **6d** wurden in 170 ml Methanol heiß gelöst, mit 15,00 ml 0,2 M NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 1,9 g = 99,3 %

Schmelzpunkt: 213 - 215 °C

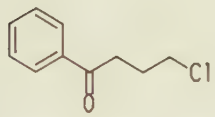
$C_{30}H_{36}ClN_3O_6S_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$: (644,8):

Ber.: %C 55,90 %H 5,90 %N 6,52

Gef.: %C 56,07 %H 6,25 %N 6,86

Äq.-Masse: ber./gef.: 317,9; 635,8 / 321,2; 601,9 (T_4)

4-Chlor-1-phenylbutan-1-on 1b[33]



7,1 g (50 mmol) Chlorbuttersäurechlorid wurden mit 6,3 g (80 mmol) Benzol gemischt. Diese Lösung wurde im Eis/Wasserbad unter Rühren in eine Suspension aus 31 g (0,4 mol) Benzol und 7,1 g (53 mmol) $AlCl_3$ eingetropft. Dabei wurde die Tropfgeschwindigkeit so geregelt, daß die Temperatur bei 2 - 5 °C konstant blieb.

Nach beendeter Säurechlorid-Zugabe hatte sich eine klare, gelbbraune Lösung gebildet. Es wurde noch eine Stunde weitergerührt.

Danach wurde der Ansatz auf ca. 500 ml Eis gegossen und mit 10 ml konzentrierter HCl angesäuert. Die Benzolschicht wurde abgetrennt, zweimal mit je 20 ml Wasser, einmal mit 20 ml Na_2CO_3-Lösung (10 %) und noch einmal mit 20 ml Wasser gewaschen, anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein gelblich-braunes Öl.

Ausbeute: 5,4 g = 60 %

DC (F_1/D_3): h Rf = 52

GC (B_5): 85,5 mm (96 %); 131 mm

$C_{10}H_{11}ClO_6$ (182,6) Ber.: %C 65,75 %H 6,08

Gef.: %C 65,80 %H 5,97

IR-Spektrum (cm^{-1})

3520	breit	3080 m	3060 m	3020 m	3000 m	2960 m
2920 m	1685 s	1600 s	1580 m	1450 s	1410 w	1360 m
1325 m	1300 m	1230	breit	1180 m	1140	breit
1000 m	875 w	860 w	825 w	690 s	665 S	650 S

Massenspektrum (35 ^{o}C) m/z (rel. Int. %)

184 (3) 182 (10) 120 (57) 105 (100) 91 (3) 77 (80) 65 (2) 51 (24) 39 (6)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

2,24 (qu; J = 6,6 Hz; 2 H; 2 H-3)

3,19 (t; J = 6,6 Hz; 2 H; 2 H-4)

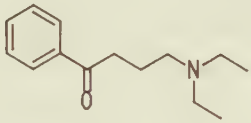
3,69 (t; J = 6,6 Hz; 2 H; 2 H-2)

7,51 (tt; J = 7,0 Hz; J = 1,4 Hz; 2 H; H-3'; H-5')

7,62 (tt; J = 7,0 Hz; J = 1,4 Hz; 1 H; H-4')

8,01 (dt; J = 7,0 Hz; J = 1,4 Hz; 2 H; H-2'; H-6')

4-Diethylamino-1-phenylbutan-1-on 3e[34]



5,4 g (30 mmol) **1b** wurden nach 6.4.1.1. mit 5,4 g (75 mmol) **2b** im 75 ml-Autoklaven umgesetzt (100 °C / 20 Stunden).

Ausbeute: 5,2 g = 81,2 % braunes Öl

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 53

1b: h Rf = 52

GC (B_4): 62,5 mm (93 %); 46 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 219,3 / 276,6 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	2970 m	2935 m	2810 m	2480	breit	1710 S
1680 s	1600 w	1580 w	1445 m	1360 m	1265 w	1210 w
1115 w	1000 w	690 w	660 w			

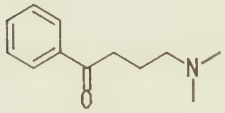
Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

219 (11)	204 (4)	190 (2)	147 (56)	105 (81)	99 (100)	86 (100)
77 (79)	71 (32)	65 (2)	58 (51)	51 (25)	42 (39)	

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,9 (t;	J = 6,9 Hz;	6 H;	$\underline{CH_3}$ - CH_2 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)
1,73 (qu;	J = 6,9 Hz;	2 H;	2 H-3)
2,39 - 2,44 (m;	6 H;	CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - $\underline{CH_2}$ - CH_3;	2 H-4)
3,01 (t;	J = 6,9 Hz;	2 H;	2 H-2)
7,52 (t;	J = 7,3 Hz;	2 H;	H-3'; H-5')
7,62 (t;	J = 7,3 Hz;	1 H;	H-4')
7,95 (d;	J = 7,3 Hz;	2 H;	H-2'; H-6')

4-Dimethylamino-1-phenylbutan-1-on 3b



18,2 g (0,1 mol) **1b** wurden nach 6.4.1.2. mit 13,5 g (0,3 mol) **2a** 24 Stunden bei 150 °C im 75 ml Autoklaven umgesetzt.

Ausbeute: 16,9 g = 88,4 % braunes Öl

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 43

1b: h Rf = 52

GC (B_4): 42 mm (98 %); 20 mm; 63 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 191,3 / 189,5

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	2970 S	2950 m	2880 m	2820 m	2780 m	2720 S
2500 w	1680 s	1600 m	1580 m	1465 m	1450 m	1365 m
1275 m	1180 w	1100 w	1005 w	885 w	835 w	690 m
660 m						

Massenspektrum (140 ^{o}C) m/z (rel. Int. %)

191 (4)	147 (13)	105 (35)	77 (27)	72 (38)	58 (100)	44 (7)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,74 (qu; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-3)

2,09 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,23 (t; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-4)

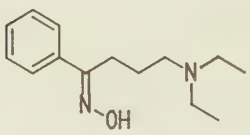
3,01 (t; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-2)

7,51 (tt; J = 7,3 Hz; J = 1,3 Hz; 2 H; H-3'; H-5')

7,6 (tt; J = 7,3 Hz; J = 1.3 Hz; 1 H; H-4')

7,93 (dt; J = 7,3 Hz; J = 1,3 Hz; 2 H; H-2'; H-6')

4-Diethylamino-1-phenylbutan-1-on-oxim 4e



21,9 g (0,1 mol) **3e** wurden mit 17,5 g (0,3 mol) Hydroxylamin - HCl in 175 ml Methanol 4 Stunden lang nach 6.4.2. umgesetzt.

Ausbeute: 22,8 g = 97,4 % zähes, braunes Öl, das an der Luft durchkristallisierte.

Eine Probe von 500 mg wurde aus 2 ml Ligroin umkristallisiert. Es entstanden weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 63 - 65 °C

DC (F_1/D_1): h Rf = 45

3e: h Rf = 53

GC (B_4): 91 mm

$C_{14}H_{22}N_2O$ (234.4) Ber.: %C 71,74 %H 9,48 % N 11,95

Gef.: %C 71,63 %H 9,84 % N 11,79

Äq.-Masse: ber./gef.: 234,4 / 230,8 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3360 w	3580 s	3200	breit	3080 w	2980 m	2960 m
2880 w	2820 w	1720 w	1620 m	1575 w	1500 w	1450
breit	1375 s	1345 w	1290	breit	1190 w	1150 w
1070 w	935 s	915 S	695 s	660 m		

Massenspektrum (60 °C) m/z (rel. Int. %)

234 (1) 217 (7) 162 (2) 144 (3) 117 (1) 86 (100) 77 (5) 58 (10)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,91 (t; J = 7,1 Hz; 6 H; $\underline{CH_3}$ - CH_2 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)

1,54 (qu; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-3)

2,37 - 2,49 (m; 6 H; CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - $\underline{CH_2}$ - CH_3; 2 H-4)

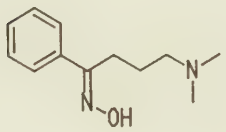
2,71 (t; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-2)

7,38 (m; 3 H; H-4'; H-3'; H-5')

7,64 (dt; J = 7,8 Hz; J = 1,7 Hz; 2 H; H-2'; H-6')

11,16 (s; breit; 1H; OH, D_2O - austauschbar)

4-Dimethylamino-1-phenylbutan-1-on-oxim 4b



15 g (78 mmol) **3b** wurden mit 13,7 g (0,19 mol) Hydroxylamin - HCl in 140 ml Methanol nach 6.4.2. vier Stunden lang unter Rückfluß erhitzt.

Ausbeute: 15,5 g = 96,2 % gelbliche Kristalle

Der Ansatz wurde aus 300 ml heißem Ether umkristallisiert. Es entstanden glänzende beige Kristalle.

Schmelzpunkt: 96 - 97 °C

Lit.:[81] 98 - 100 °C aus C_6H_6-Petrolether

DC (F_1/D_1): h Rf = 36

3b: h Rf = 43

GC (B_4): 70 mm (97 %), 64 mm

$C_{12}H_{18}N_2O$ (206,3) Ber.: %C 69,86 %H 8,81 %N 13,58

Gef.: %C 69,62 %H 9,09 %N 13,32

Äq.-Masse: ber./gef.: 206,3 / 206,2 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3580 m	3240	breit	2940 m	2865 m	2820 m	2780 m
1495 w	1465 m	1440 S	1375 w	1345 w	1275 w	1205 w
1175 w	1145 w	1040 w	970 w	930 m	695 m	

Massenspektrum (180 °C) m/z (rel. Int. %)

206 (1) 190 (50) 162 (3) 144 (40) 103 (24) 77 (52) 58 (100) 44 (24)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,58 (qu; J = 7,3 Hz; 2 H; 2 H-3)

2,08 (s; 6 H; $C\underline{H}_3$ - N - $C\underline{H}_3$)

2,22 (t; J = 7,3 Hz; 2 H; 2 H-4)

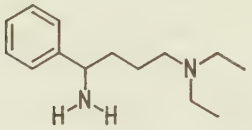
2,71 (t; J = 7,3 Hz; 2 H; 2 H-2)

7,36 - 7,41 (m; 3 H; H-4'; H-3'; H-5')

7,64 (dt; J = 7,8 Hz; J = 1,7 Hz; 2 H; H-2'; H-6')

11,21 (s; 1 H; OH, D_2O - austauschbar)

1-Amino-4-diethylamino-1-phenylbutan 5e



11,7 g (50 mmol) **4e**, gelöst in 25 ml Methanol, wurde mit 12,8 g (0,15 mol) Al-Ni-Legierung und 26,7 ml 10 %iger wäßriger NaOH nach 6.4.3. umgesetzt. Reaktionsdauer: 8,5 Stunden.

Ausbeute: 11 g = 100 % gelbes Öl

Das Diamin war rein entstanden. Es wurde daher nicht pH-statisch extrahiert.

DC (F_1/D_2): h Rf = 28

4e: h Rf = 45

GC (B_3): 61 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 110,2; 220,4 / 106,2; 211,7 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3370 -	3060	breit	2970 s	2935 s	2880 S
2820 m	2495 w	1600 w	1490 w	1450 m	1380 m	1210 s
1090 s	1050 m	885	breit	700 m	660 s	

Massenspektrum (60 °C) m/z (rel. Int. %)

220 (4) 149 (47) 106 (7) 99 (19) 86 (100) 77 (7) 71 (34) 58 (46) 43 (19)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,88 (t; J = 6,9 Hz; 6 H; $CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3$)

1,19 - 1,62 (m; 4 H; H-2; H-3)

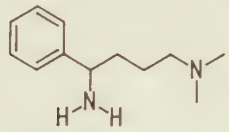
2,25 - 2,44 (m; 6 H; H-4; $CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3$)

2,6 - 3,4 (breit; 2 H; NH_2, D_2O - austauschbar)

3,74 (t; J = 6,9 Hz; 1 H; H-1)

7,18 - 7,4 (m; 5 H; aromatische Protonen)

1-Amino-4-dimethylamino-1-phenylbutan 5b



10,3 g (50 mmol) **4b** wurden in 70 ml Methanol gelöst und mit 12,8 g (150 mmol) Al/Ni-Legierung sowie 26,7 ml (67 mmol) 10 %iger NaOH nach 6.4.3. umgesetzt. Reaktionsdauer: 31 Stunden.

Ausbeute: 6,7 g = 70 % hellgelbes Öl

DC (F_1/D_2): h Rf = 14

4b: h Rf = 36

GC (B_6): 47,8 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 96; 192 / 94,9 ; 193,7 (T_2)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 m	3000 m	2940 m	2880 m	2820 w	2770 w	2480 w
breit	1710 S	1680 S	1615 w	1480 w	1360 s	1210 m
1090 w	725 s	breit	665 m			

Massenspektrum (100 °C) m/z (rel. Int. %)

193 (3) 175 (2) 147 (3) 120 (6) 106 (32) 91 (6) 77 (15)
71 (63) 58 (100) 44 (13)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,23 - 1,6 (m; 4 H; 2 H-3; 2 H-2)

2,04 (s; 6 H; $C\underline{H}_3$ - N - $C\underline{H}_3$)

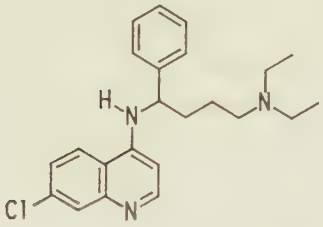
2,07 - 2,18 (m; 2 H; 2 H-4)

2,6 - 3,4 (breit; 2 H; NH_2; D_2O - austauschbar)

3,74 (t; J = 6,7 Hz; 1 H; H-1)

7,17 - 7,34 (m; 5 H; aromatische Protonen)

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)-chinolin 6e



6,6 g (30 mmol) **5e**, 7,1 g (36 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 1,2 g Phenol wurden 8 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 9,7 g = 84,3 % Rohprodukt

4 g Rohprodukt wurde auf 15 g Al_2O_3 aufgezogen und auf eine Säule von 20 g Al_2O_3 aufgegeben. Nach 6.4.6. wurde mit ca. 9 l Fließmittel erschöpfend eluiert.

Ausbeute: 2,7 g = 67,5 %

DC (F_1/D_2): h Rf = 33 blaue Fluoreszenz

5e: h Ff = 28

GC (B_4): 132 mm

$C_{23}H_{28}ClN_3$ (381,5) Ber.: %C 72,34 %H 7,33 %N 11,00

Gef.: %C 71,87 %H 7,43 %N 10,91

Äq.-Masse: ber./gef.: 190,75 ; 381,5 / 189,7 ; 374,4 (T_2)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3450 m	3200	breit	2970 m	2940 S	2870 S
2820 S	2480	breit	1610 m	1580 s	1520 S	1540 m
1490 w	1470 w	1450 m	1375 m	1345 w	1330 m	1280 w
1240 w	1210 w	1130 m	1080 m	1050 m	905 w	880 m
850 m	805 w	700 w	655 w			

Massenspektrum (120 °C) m/z (rel. Int. %)

383 (13)	381 (36)	307 (18)	283 (6)	281 (22)	269 (10)	267 (27)
232 (19)	231 (22)	181 (9)	179 (19)	164 (11)	162 (26)	131 (37)
99 (90)	86 (100)	84 (36)	72 (19)	58 (64)		

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton - d_6): d/ppm

0,95 (t; J = 7,1 Hz; 6 H; $\underline{CH_3}$- CH_3 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)

1,49 - 1,75 (m; 4 H; 2 H-2; 2 H-3)

2,45 (q; J = 7,1; 6 H; CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - CH_3 - CH_3, 2 H-4)

4,72 (t; J = 6 Hz; 1 H; H-1)

6,36 (d; J = 5,4 Hz; 1 H; H-3')

7,13 (d; J = 6,5 Hz; 1 H; NH, D_2O - austauschbar)

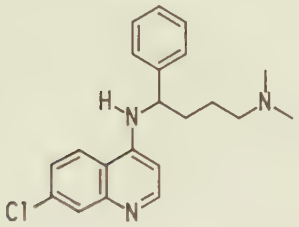
7,18 - 7,51 (m; 6 H; H-6'; 5 aromatische Protonen)

7,82 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,3 (d; J = 5,4 Hz; 1 H; H-5')

8,37 (d; J = 9,1 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4-(4-dimethylamino-1-phenyl butylamino)chinolin 6b



5,76 g (30 mmol) **5b** wurde mit 7,1 g (36 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 1,2 g Phenol 6,5 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 8,2 g = 77,3 %

Das ölige Rohprodukte kristallisierte nach zehntätigem Stehen an der Luft.

6,5 g Rohprodukt wurden aus 80 ml Ethanol und 80 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 4,3 g = 66,1 % weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 92 °C

DC (F_1/D_2): h Rf = 27 blaue Fluoreszenz

5b: h Rf = 14

GC (B_4): 137 mm

$C_{21}H_{24}ClN_3 \cdot 1\ H_2O$ (371,5):

Ber.: %C 67,83 %H 6,99 %N 11,31

Gef.: %C 67,82 %H 7,01 %N 11,26

Äq.-Masse: ber./gef.: 176,75 ; 353,5 /189,4 ; 364,5 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3600 w	3440 w	3220	breit	2970 S	2940 m
2860 w	2820 w	2780 w	2480	breit	1610 m	1580 S
1560 S	1540 w	1460 S	1450 m	1425 w	1375 m	1330 m
1245 w	1210 w	1130 m	1080 m	1045 m	945 w	905 w
880 m	855 m	810 w	700 w	660 w	640 w	

Massenspektrum (100 °C) m/z (rel. Int. %)

355 (6)	353 (20)	283 (7)	281 (26)	269 (6)	267 (18)	232 (10)
231 (11)	178 (26)	164 (5)	162 (10)	130 (12)	103 (10)	91 (23)
71 (87)	58 (100)					

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton - d_6): d/ppm

1,55 - 1,77 (m; 4 H; 2 H-2; 2 H-3)

2,16 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,3 (t; J = 6,7 Hz; 2 H; 2 H-4)

4,69 (q; J = 5,3 Hz; 1 H; H-1)

6,31 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-3')

7,13 (d; J = 6,5 Hz; 1 H; NH, D_2O - austauschbar)

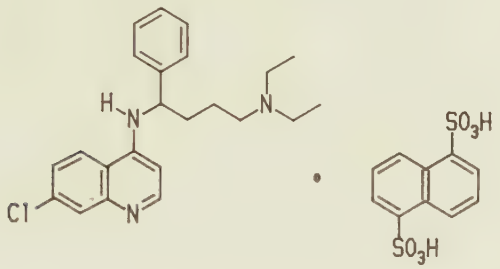
7,19 - 7,5 (m; 6 H; H-6; 5 aromatische Protonen)

7,82 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,29 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-5')

8,36 (d; J = 8,9 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7e



1,7 g (4 mmol) **6e** wurden mit 20,00 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 1,9 g = 71,8 %

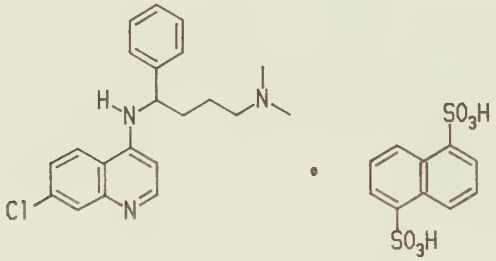
Schmelzpunkt: 287 - 288 °C (z)

$C_{33}H_{34}ClN_3O_6S_2$ (667,8) Ber.: %C 59,34 %H 5,09 %N 6,28

Gef.: %C 58,44 %H 5,53 %N 6,19

Äq.-Masse: ber./gef.: 334,9 / 322,0 (T_4)

7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7b



1,5 g (4 mmol) **6b** wurden mit 20,00 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 2,0 g = 77,5 %

Schemlzpunkt: 236 °C

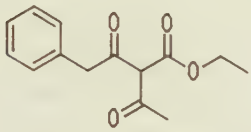
$C_{31}H_{30}ClN_3O_6S_2 \cdot 4{,}5\ H_2O$ (720,8)

Ber.: %C 51,60 %H 5,40 %N 5,82

Gef.: %C 51,94 %H 5,53 %N 5,90

Äq.-Masse: ber./gef.: 320,9 / 320,3 (T_4)

4-Phenyl-2-acetyl-acetessigester 18[40]



2,4 g Mg-Späne wurden mit 5 ml absolutem Ethanol und 0,5 ml über $CaCl_2$ getrocknetem Tetrachlorkohlenstoff übergossen. Nach Anspringen der Reaktion wurde eine Mischung aus 13 g (0,1 mol) Acetessigsäureethylester in 10 ml absolutem Ethanol und weitere 40 ml Ethanol so zugetropft, daß die Lösung lebhaft siedete. Anschließend wurde noch drei Stunden lang bis zur fast vollständigen Auflösung des Magnesiums erhitzt.

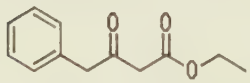
Unter guter Kühlung (0 ^{o}C) wurden 15,5 g (0,1 mol) Phenylacetylchlorid in 10 ml absolutem Ether zugetropft, eine Stunde unter Kühlung weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Zur Hydrolyse wurde unter Eiskühlung eine Mischung aus 40 g Eis und 2,5 ml konzentrierter H_2SO_4 zugesetzt, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 ml Ether ausgeschüttelt.

Die Etherextrakte wurden viermal mit je 10 ml Wasser neutral gewaschen, i.V. eingeengt.

Ausbeute: 23,9 = 96,3 %

4-Phenylacetessigsäureethylester 19[41,42]



Das Rohprodukt von **18** wurde mit 340 ml 0,3 M NH_3 und 200 ml Ether eine Stunde lang gerührt. Die Etherschicht wurde abgetrennt, die wäßrige Phase noch dreimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherphasen zweimal mit je 25 ml 10 %iger Na_2CO_3-Lösung extrahiert und dreimal mit je 20 ml Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wurde i.V. eingeengt und über eine 30 cm-Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 12,5 g = 52,2 %

K_{p_1}: 125 - 131 °C

Lit.: 42 $k_{p_{0,6}}$: 120 °C

Freisetzung der Base aus Diethylaminoethylchlorid - HCl 20b

10 g (58 mmol) Diethylaminoethylchlorid - HCl wurden im Eisbad mit 10 g Eis und 10 ml Wasser verrührt. Es wurden 12 ml 10 N NaOH hinzugefügt; die Lösung wurde dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Der Ether wurde i.V. unter möglichst geringer Wärmezufuhr abgezogen.

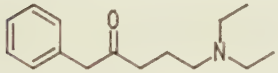
Ausbeute: 7,5 g

Freisetzung der Base aus Dimethylaminoethylchlorid - HCl 20a

33 g (0,22 mol) Dimethylaminoethylchlorid - HCl wurden unter Rühren mit 40 g Eis und 40 ml Wasser versetzt. Es wurde ca. 50 ml 10 N NaOH zugegeben, dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert, der Ether i.V. abgezogen.

Ausbeute: 24,7 g

5-Diethylamino-1-phenyl-pentan-2-on 3f[34]



1,15 g Na^0 (50 mmol) und 25 ml Toluol wurden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es wurde so schnell gerührt, daß das Na^0 sehr fein verteilt wurde. Dann wurden zu dieser Suspension 10,3 g Phenylacetessigsäureethylester (50 mmol) unter Rühren und Erhitzen zugetropft. Bis zur vollständigen Auflösung des Na^0 wurde noch 2 Stundenlang auf 50 °C erwärmt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurden 7,5 g (55 mmol) Diethylaminoethylchlorid **20** hinzugefügt.

Unter Rühren wurde weitere drei Stunden auf 50 - 60 °C erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend drei Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde viermal mit je 25 ml Wasser extrahiert, die organische Phase i.V. eingeengt.

Der Rückstand (14,3 g = 93,7 %) wurde mit 100 ml 10 %iger wäßriger H_2SO_4 12 Stunden lang unter Rückfluß gekocht.

Zur Abtrennung von Verunreinigungen wurde die schwefelsaure Lösung in der Extraktionsapparatur (Abb. 21) kontinuierlich mit Ether extrahiert.

Die wäßrige Phase wurde nach Abtrennung aller sauren Bestandteile mit 10 N NaOH alkalisiert und erneut einer kontinuierlichen Extraktion unterworfen.

Ausbeute: 7,6 g = 65,5 % braunes Öl

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 48

GC (B_8): 120 mm (81 %); 20 mm; 36 mm

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	2970 s	2940 m	2870 S	2820 m	2480 w	breit
1705 s	1490 w	1450 m	1355	breit	1070	breit
695 w	655 w					

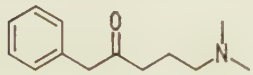
Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

233 (10)	218 (5)	161 (34)	142 (3)	119 (2)	114 (6)
99 (37)	91 (60)	86 (100)	71 (10)	65 (11)	58 (27)
57 (5)	43 (8)	39 (17)			

250 MHz - ^{1}NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,9 (q; J = 7,0 Hz; 4 H; CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3)
0,93 (t; J = 7,0 Hz; 6 H; CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3)
1,55 (qu; J = 7,0 Hz; 2 H; 2 H-4)
2,26 (t; J = 7,0 Hz; 2 H; 2 H-5)
2,36 - 2,48 (m; 4 H; 2 H-3; 2-H-1)
7,16 - 7,34 (m; 5 H; aromatische Protonen)

5-Dimethylamino-1-phenylpentan-2-on 3c



45,8 g (0,22 mol) Phenylacetessigsäureethylester wurden in 100 ml Toluol mit 24,7 g (0,22 mol) Diemethylaminoethylchlorid analog **3f** umgesetzt.

Ausbeute: 17,8 g = 39,4 %

DC ($F_1/D_1/D_3$): h Rf = 41

GC (B_7): 76 mm (87 %); 4 mm

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	2940 m	2860 m	2820 m	2770 m	2490 w	1705 S
1600 w	1470 w	1450 m	1405 w	1355 w	1265 w	1155 w
1090 w	1030 w	960 w	840	breit	695 w	655 w

Massenspektrum (80 °C) m/z (rel. Int. %)

205 (26) 114 (17) 91 (63) 77 (7) 72 (39) 58 (100) 51 (6)
44 (23) 39 (14)

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,57 (qu; J = 7,0 Hz; 2 H; 2 H-4)

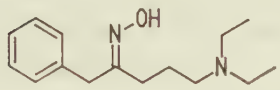
2,06 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,11 (t; J = 7,0 Hz; 2 H; 2 H-5)

3,34 - 3,58 (m; 4 H; 2 H-1; 2 H-3)

7,16 - 7,31 (m; 5 H; aromatische Protonen)

5-Diethylamino-1-phenylpentan-2-on-oxim 4f



32,7 g (0,14 mol) **3f** wurden mit 24,2 g (0,35 mol) Hydroxylamin - HCl in 250 ml Methanol 5 Stunden lang nach 6.4.2. umgesetzt.

Ausbeute: 30,9 g = 90,9 %

DC (F_1/D_1): h Rf = 34

3f: h Rf = 48

GC (B_8): 158 mm (82 %); 20 mm; 90 mm

IR-Spektrum (cm^{-1})

3650 w	3580 m	3250	breit	2970 m	2930 m	2880 w
2820 m	1595 w	1490 w	1450 m	1370 m	1070 m	950 m
695 w	660 w					

Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

248 (2)	231 (9)	176 (3)	160 (7)	155 (20)	140 (7)	100 (21)
91 (21)	86 (100)	77 (2)	72 (20)	65 (5)	58 (65)	57 (7)
42 (29)						

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,86 (t; J = 7,0 Hz; 6 H; $CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3$)

1,71 (m; 2 H; 2 H-4)

2,24 (t; J = 7,0 Hz; 2 H; 2 H-5)

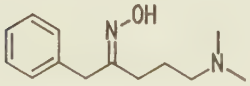
2,32 - 249 (m; 6 H; 2 H-3; $CH_3 - CH_2 - N - CH_2 - CH_3$)

3,62 (s; 2 H; 2 H-1)

7,18 - 7,28 (m; 5 H; aromatische Protonen)

10,57 (s; 1 H; OH; D_2O - austauschbar)

5-Dimethylamino-1-phenylpentan-2-on-oxim 4c



17,5 g (8,5 mmol) **3c** wurden mit 15 g (0,21 mol) Hydroxylamin - HCl in 150 ml Methanol nach 6.4.2. umgesetzt.

Ausbeute: 17,2 g = 92 %

DC (F_1/D_1): h Rf = 27

3c: h Rf = 41

GC (B_8): 215 mm (94 %); 78 mm

IR-Spektrum (cm^{-1})

3655 w	3580 m	3240	breit	3080 w	3060 w	2950 S
2880 S	2820 s	2780 S	2340 w	breit	1600 m	1490 w
1450 m	1250 w	breit	1160 w	1070 w	955 m	breit
825 w	700 w	655 w				

Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

220 (3)	203 (78)	158 (36)	127 (12)	117 (5)	112 (42)	91 (56)
77 (4)	71 (34)	65 (14)	58 (100)	51 (6)	44 (18)	39 (12)

250 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,39 - 1,57 (m; 2 H; 2 H-4)

2,02 (s; 6 H; $C\underline{H}_3$ - N - $C\underline{H}_3$)

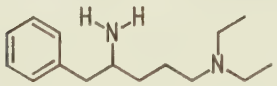
2,05 - 2,18 (m; 4 H; 2 H-3; 2 H-5)

3,43 (s; 2 H; 2 H-1)

7,19 - 7,34 (m; 5 H; aromatische Protonen)

10,6 (s; 1 H; OH; D_2O - austauschbar)

2-Amino-5-diethylamino-1-phenylpentan 5f[43]



24,8 g (0,1 mol) **4f** in 50 ml Methanol gelöst, wurden mit 25,6 g (0,3 mol) Al/Ni-Legierung und 53,4 ml 10 %iger NaOH nach 6.4.3. umgesetzt. Reaktionszeit: 7,5 Stunden.

Ausbeute: 15,0 g = 64,1 %

DC (F_1/D_2): h Rf = 24

4f: h Rf = 34

GC(B_7): 101 mm (79 %); 4 mm; 5 mm; 9 mm; 35 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 117,25 ; 234,5 / 147,5 ; 287,1 (T_2)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3360 w	3200 breit	2990 s	2935 S	2820 S	2500 w	
1600 w	1580 w	1490 w	1450 m	1370 m	1085 m	960 breit
880 w	700 m	655 w				

Massenspektrum (35 °C) m/z (rel. Int. %)

234 (1)	218 (2)	162 (2)	143 (19)	120 (2)	99 (4)	91 (14)
86 (100)	77 (1)	72 (11)	65 (3)	58 (12)	43 (5)	

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

0,8 (t; J = 7,1 Hz; 6 H; $\underline{CH_3}$ - CH_2 - N - CH_2 - $\underline{CH_3}$)

1,11 - 1,55 (m; 4 H; 2 H-3; 2 H-4)

2,28 (t; J = 7,1 Hz; 2 H-5)

2,4 (q; J = 7,1 Hz; 4 H; CH_3 - $\underline{CH_2}$ - N - $\underline{CH_2}$ - CH_3)

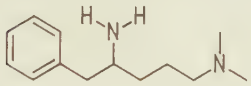
2,57 (d; J = 7,1 Hz; 2 H; 2 H-1)

2,76 - 2,86 (m; 1 H; H-2)

3,07 - 3,45 (breit; 2 H; NH_2, D_2O - austauschbar)

7,14 - 7,31 (m; 5 H; aromatische Protonen)

2-Amino-5-dimethylamino-1-phenylpentan 5c



17 g (77 mmol) **4c** in 35 ml Methanol gelöst, wurden mit 17,5 g (0,21 mol) Al/Ni-Legierung und 36,6 ml (91 mmol) 10 %iger NaOH nach 6.4.3. umgesetzt. Reaktionszeit: 28 Stunden.

Ausbeute: 12,6 g = 79,2 %

DC (F_1/D_2): h Rf = 9

4c: h Rf = 27

GC (B_7): 70 (98 %); 6 mm

Äq.-Masse: ber./gef.: 103,1 ; 206,3 / 133,5 ; 202,7 (T_2)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3670 w	2980 S	2940 m	2860 m	2825 m	2780 m	2500 w	breit
2340 w	1605 w	1495 w	1470 m	1455 m	1375 w	1260 w	
1205 w	1160 w	1090 w	breit	1010 w	700 m	660 w	

Massenspektrum (120 °C) m/z (rel. Int. %)

206 (3)	190 (6)	160 (11)	134 (17)	120 (25)	115 (100)	98 (72)
91 (85)	77 (13)	71 (85)	65 (27)	58 (100)	51 (11)	44 (41)
39 (22)						

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO - d_6): d/ppm

1,14 - 1,57 (m; 4 H; 2 H-3; 2 H-4)

2,07 (s; 6 H; $\underline{CH_3}$ - N - $\underline{CH_3}$)

2,08 - 2,15 (m; 2 H; 2 H-5)

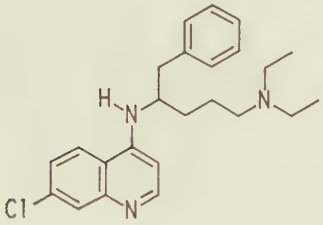
2,61 (d; J = 7,4 Hz; 2 H; 2 H-1)

2,74 - 2,83 (m; 1 H; H-2)

3,14 - 3,5 (breit; 2 H; NH_2, D_2O - austauschbar)

7,12 - 7,3 (m; 5 H; aromatische Protonen)

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin 6f



7 g (30 mmol) **5f** wurden mit 7,1 g (36 mmol) 4,7 Dichlorchinolin und 1,2 Phenol 11 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 7,3 g = 61,8 %

Die Substanz zeigte nach einigen Wochen Kristallisationskeime, sie ließ sich aber nicht aus Cyclohexan umkristallisieren.

3,6 g Rohprodukt wurden auf 12 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule aus 25 g Al_2O_3 gegeben und mit ca. 6 l Fließmittel nach 6.4.6. eluiert.

Ausbeute: 2,7 g = 75 % Öl, das langsam durchkristallisierte

DC (F_1/D_2): h Rf = 33 blaue Fluoreszenz

5f: h Rf = 24

GC(B_4): 153 mm (99 %)

$C_{24}H_{30}ClN_3$ (395,5):

Ber.: %C 72,81 %H 7,58 %N 10,61

Gef.: %C 72,61 %H 7,76 %N 10,47

Äq.-Masse: ber./gef.: 197,75 ; 395,5 / 224,8 ; 474,3 (T_3)

IR-Spektrum (cm^{-1})

3660 w	3440 w	3180	breit	2970 m	2930 m	2870 w
2810 w	2480	breit	1605 m	1570 s	1555 S	1520 m
1440 m	1370 w	1330 m	1275 w	1205 w	1125 m	1080 w
900 w	860 m	855 m	700 w	655 w		

Massenspektrum (120 °C) m/z (rel. Int. %)

397 (2)	395 (5)	306 (39)	304 (92)	233 (34)	231 (72)
178 (12)	180 (4)	164 (4)	162 (15)	99 (20)	91 (50)
86 (100)	58 (83)	43 (98)			

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton - d_6): d/ppm

0,9 (t; J = 7,1 Hz; 6 H; $C\underline{H}_3 - CH_2 - N - CH_2 - C\underline{H}_3$)

1,52 - 1,68 (m; 2 H; 2 H-3)

1,70 - 1,80 (m; 2 H; 2 H-2)

2,35 - 2,47 (m; 6 H; 2 H-4; $CH_3 - C\underline{H}_2 - N - C\underline{H}_2 - CH_3$)

3,0 (d; J = 6,6 Hz; 2 H; $-C\underline{H}_2 - C_6H_5$, erst nach D_2O-Austausch sichtbar)

4,04 (t; J = 6,6 Hz; 1 H; H-1)

6,43 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-3')

7,12 - 7,32 (m; 5 H; 5 aromatische Protonen)

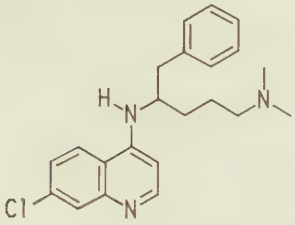
7,35 (dd; J = 8,9 Hz; J = 2,2 Hz; 1 H; H-6')

7,81 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,2 (d; J = 8,9 Hz; 1 H; H-5')

8,4 (d; J = 5,5 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin 6c



6,2 g (30 mmol) **5c** wurden mit 7,1 g (36 mmol) 4,7-Dichlochinolin und 1,2 g Phenol 11 Stunden lang nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 7,0 g = 63,6 %

Das ölige Produkt wurde nach einigen Tagen fest. Umkristallisiert aus Cyclohexan.

Schmelzpunkt: 110 °C

DC (F_1/D_2): h Rf = 22 blaue Fluoreszenz

5c: h Rf = 9

GC (B_4): 130,5 mm (99 %)

$C_{22}H_{26}ClN_3$ (367,5)

Ber.: %C 71,83 %H 7,07 %N 11,42

Gef.: %C 71,86 %H 7,28 %N 11,19

Äq.-Masse: ber./gef.: 183,75 ; 367,5 / 182,2 ; 348,2

IR-Spektrum (cm^{-1})

3650 w	3430 w	3200	breit	2930 s	2850 m	2820 w
2780 w	2480	breit	1605 w	1570 s	1555 S	1540 w
1440 m	1365 w	1330 m	1205 w	1125 m	1080 w	900 w
880 w	855 w	700 w	655 w			

Massenspektrum (160 °C) m/z (rel. Int. %)

369 (3)	367 (21)	278 (69)	276 (6)	233 (4)	231 (10)
203 (2)	190 (5)	164 (3)	162 (5)	115 (4)	98 (10)
91 (23)	84 (13)	71 (12)	58 (100)	44 (11)	

250 MHz - ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton - d_6): d/ppm

1,54 - 1,68 (m; 2 H; 2 H-3)

1,7 - 1,82 (m; 2 H; 2 H-2)

2,09 (s; 6 H; CH_3 - N - CH_3)

2,2 (t; J = 6,7 Hz; 2 H; 2 H-4)

3,06 (d; J = 6,7 Hz; 2 H; CH_2 - C_6H_5, erst nach D_2O-Austausch sichtbar)

4,03 (qu; J = 6,7 Hz; 1 H; H-1)

6,55 (d; J = 8,1 Hz; 1 H; NH, D_2O-austauschbar)

6,61 (d; J = 5,4 Hz; 1 H - H - 3')

7,12 - 7,32 (m; 5 H; 5 aromatische Protonen)

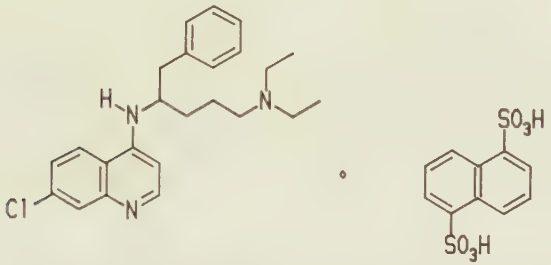
7,36 (dd; J = 9,1 Hz; J = 2,2 Hz; 1 H; H-6')

7,81 (d; J = 2,2 Hz; 1 H; H-8')

8,19 (d; J = 9,1 Hz; 1 H; H-5')

8,4 (d; J = 5,4 Hz; 1 H; H-2')

7-Chlor-4(4-diethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7f



1,6 g (4 mmol) **6f** wurden mit 20,00 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 2,1 g = 77,2 %

Schmelzpunkt: 198 - 200 °C

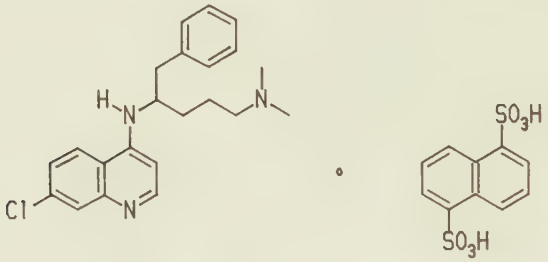
$C_{34}H_{36}ClN_3O_6S_2 \cdot 2\ H_2O$ (717,8)

Ber.: %C 56,84 %H 5,57 %N 5,85

Gef.: %C 56,74 %H 5,63 %N 5,90

Äq.-Masse : ber./gef.: 341,9 ; 681,8 / 333,3 ; 695,1 (T_4)

7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-benzylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat 7c



1,5 g (4 mmol) **6c** wurden mit 20,00 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt.

Ausbeute: 2,3 g = 88,6 %

Schmelzpunkt: 234 °C

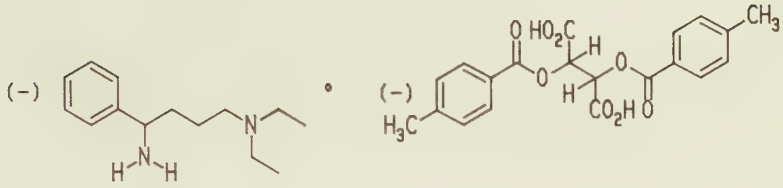
$C_{32}H_{32}ClN_3O_6S_2 \cdot 1{,}5\ H_2O$ (680,8)

Ber.: %C 56,30 %H 5,14 %N 6,17

Gef.: %C 56,55 %H 5,44 %N 6,11

Äq.-Masse: ber./gef.: 327,9 / 322,2 (T_4)

(-)1-Amino-4-diethylamino-1-phenyl-butan
(-)di-O,O'-p-toluyltartrat (-)27e



10,1 g (25 mmol) (-)di-O,O'-p-toluyl-L-weinsäure wurden in 250 ml Ethanol (99 %) gelöst. Diese Lösung wurde der Mischung aus 5,5 g (25 mmol) **5e** in 250 ml Ethanol (99 %) unter Rühren zugefügt.

Ausbeute: 7,6 g = 48,7 % farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 142 - 143 °C

α: 99,116 α_D^{20} : -88,4° (c = 1, MeOH)

α_{Diamin}: 99,872 α_D^{20} : -7,3° (c = 1,74, MeOH)

7,2 g Rohprodukt wurde aus 215 ml Ethanol 95 % (v/v) umkristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g = 55 %

Schmelzpunkt: 142 - 143°

$C_{34}H_{44}N_2O_9$: (624)

Ber.: %C 65,38 %H 7,05 %N 4,48

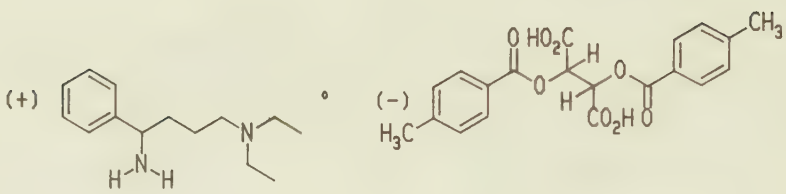
Gef.: %C 65,28 %H 7,33 %N 4,25

α: 99,121 α_D^{20} : - 87,5° (c 1, MeOH)

α_{Diamin}: 99,869 α_D^{20} : - 13,9° (c = 0,94, MeOH)

(+) 1-Amino-4-diethylamino-1-phenyl-butan

(-) di-O,O'-p-toluyltartrat (+)27e



Die Mutterlauge von (-)**27e** wurde bei Raumtemperatur stehengelassen. Nachdem ca. 20 % des Volumens verdampft war, wurde mit einem Glasstab angerieben. Im Kühlschrank entstand langsam ein feines, weißes Pulver.

Ausbeute: 5,3 g = 33,8 %

Schmelzpunkt: 142 - 146 °C

α: 99,259 α_D^{20} : -74,1° (c = 1, MeOH)

α_{Diamin}: 00,107 α_D^{20} : + 9,5° (c = 1,12, MeOH)

5 g Rohprodukt umkristallisiert aus 180 ml Ethanol 95 % (v/v).

Ausbeute: 3,6 g = 72 %

Schmelzpunkt: 142 - 143 °C

$C_{34}H_{44}N_2O_9$ (624):

Ber.: %C 65,38 %H 7,05 %N 4,48

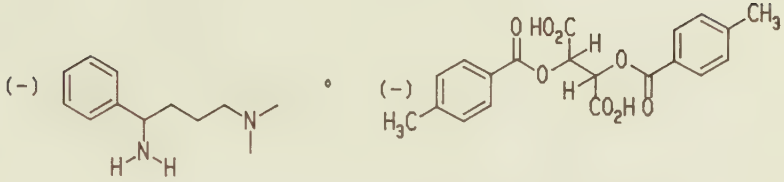
Gef.: %C 65,75 %H 7,45 %N 3,98

α: 99,205 α_D^{20} : -79,5° (c = 1, MeOH)

α_{Diamin}: 00,146 α_D^{20} : +11,8° (c = 1,23, MeOH)

(-) 1-Dimethylamino-4-phenyl-4-aminobutan

(-) di-O,O'-p-toluyl-L-tartrat (-)27b



40,4 g (0,1 mol) (-) Di-O,O'-p-toluyl-L-weinsäure, in 1000 ml Ethanol (99 %) gelöst, wurde einer Lösung aus 19,2 g (0,1 mol) **5b** in 1000 ml Ethanol zugefügt. Es wuchsen langsam weiße Kristalle in kugeligen Agglomeraten.

Ausbeute: 18,2 g = 30,5 %

Schmelzpunkt: 142 °C

α: 99,174 α_D^{20} : -82,6° (c = 1, MeOH)

17,3 g Rohprodukt aus 500 ml 95 %igem Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9,9 g = 57,2 %

Schmelzpunkt: 146 °C

$C_{32}H_{40}N_2O_9$ (596):

Ber.: %C 64,42 %H 6,71 %N 4,69

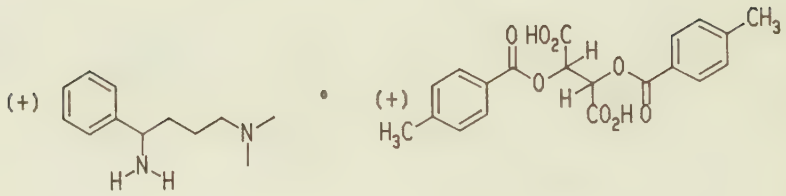
Gef.: %C 64,61 %H 6,99 %N 4,36

α: 99,097 α_D^{20} : -90,3° (c = 1, MeOH)

α_{Diamin}: 99,956 α_D^{20} : - 8,3° (c = 0,53, MeOH)

(+) 1-Amino-4-dimethylamino-1-phenyl-butan

(+) di-O,O'-p-toluyl-D-tartrat (+)27b



4,8 g (25 mmol) **5b** wurden in 250 ml Ethanol gelöst. Eine Lösung aus 10 g (25 mmol) (+) Di-O,O'-p-toluyl-D-weinsäure in 250 ml Ethanol (99 %) wurde unter Rühren zugefügt. Es wuchsen langsam weiße Kristalle in Büscheln.

Ausbeute: 5,8 g = 39,1 %

Schmelzpunkt: 140 - 146 °C

α: 0,00773 α_D^{20} : + 86,8° (c = 0,89, MeOH)

5,7 g Rohprodukt aus 170 ml Ethanol (95 %) (v/v) umkristallisiert.

Ausbeute: 3,9 g

Schmelzpunkt: 142 °C

$C_{32}H_{40}N_{29}$ (596):

Ber.: %C 64,42 %H 6,71 %N 4,69

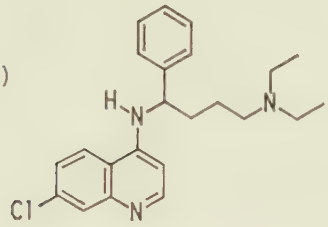
Gef.: %C 64,32 %H 6,90 %N 4,30

α: 00,771 α_D^{20}: + 85,6° (c = 0,9, MeOH)

α_{Diamin}: 00,048 α_D^{20}: + 9,5° (c = 0,5, MeOH)

(-) 7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (-)6e

(-)



Aus 4,4 g des Salzes (-)27e wurde das Diamin (-)5e rückisoliert (6.4.4.). 1 g (4,5 mmol) (-)5e wurde mit 1,1 g (5,5 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 0,2 g Phenol nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 1,4 g = 80,9 %

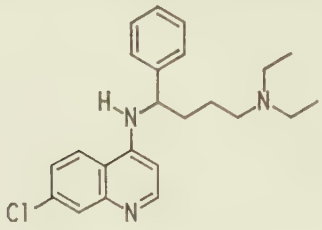
Das Rohprodukt wurde auf 6 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule von 15 g Al_2O_3 gegeben. Nach 6.4.6. wurde mit ca. 3 l Fließmittel eluiert.

Ausbeute: 1,1 g = 75 % bräunliches Öl

α: 98,708 α_D^{20} : - 115,3° (c = 1,12, MeOH)

(+) 7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (+)6e

(+)



Aus 4,5 g des Salzes (+)**27e** wurde das Diamin (+)**5e** nach 6.4.4. rückisoliert. 1 g (4,5 mmol) (+)**5e** wurde mit 1,1 g (5,5 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 0,2 g Phenol nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 1,6 g = 92,4 %

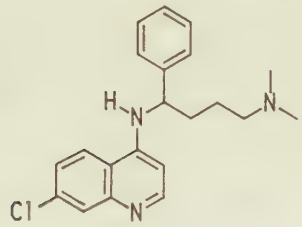
Das Rohprodukt wurde auf 7 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule von 15 g Al_2O_3 gegeben und nach 6.4.6. mit ca. 3 l Fließmittel eluiert.

Ausbeute: 1,3 g = 76,6 % bräunliches Öl

α: 1,149 $[\alpha]_D^{20}$: + 114,9° (c = 1, MeOH)

(-) 7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutyl-amino)chinolin (-)6b

(-)



Aus 4,6 g des Salzes (-)**27b** wurde das Diamin (-)**5b** nach 6.4.4. rückisoliert.

1 g (-)**5b** (5 mmol) wurde mit 1,1 g (5,5 mmol) 4,7-Dichlorchinolin und 0,2 g Phenol nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 1,7 g = 92,3 %

Das Rohprodukt wurde auf 7 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule von 15 g Al_2O_3 gegeben, mit ca. 3 l Fließmittel nach 6.4.6. eluiert.

Ausbeute: 1,3 g = 76,4 % helles Öl

Das Öl wurde in 60 ml Petrolether (K_p 40 - 60°) heiß gelöst, filtriert. Auf der Oberfläche bildeten sich sofort glänzend-durchschimmernde Kristallnadeln, die sich sternförmig zusammenlagerten und zu Boden sanken.

Ausbeute: 1 g = 76,9 %

Schmelzpunkt: 124 °C

α: 98,109 α_D^{20} : - 213,4° (c = 0,88, MeOH)

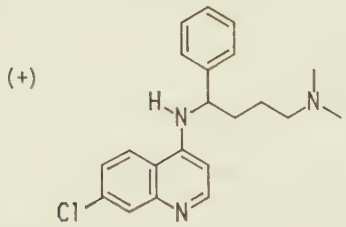
$C_{21}H_{24}ClN_3$ (353,5): Ber.: %C 71,28 %H 6,78 %N 11,08

Gef.: %C 71,28 %H 6,85 %N 11,93

IR-Spektrum (cm^{-1}) KBr

3201 m	2978 m	2940 m	2859 m	2826 m	1608 m	1575 s
1542 m	1488 m	1450 m	1429 m	1380 w	1344 w	1324 w
1265 w	1250 w	1131 m	1075 w	1018 w	878 w	811 m
800 m	756 m	704 m	643 m			

(+)-7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin (+)6b



Aus 3,8 g des Salzes (+)**27b** wurde das Diamin (+)**5b** nach 6.4.4. rückisoliert.

0,9 g (+)**5b** wurden mit 1,0 g 4,7-Dichlorchinolin und 0,15 g Phenol nach 6.4.5. umgesetzt.

Ausbeute: 1,4 g = 84,8 %

Das Rohprodukt wurde auf 7 g Al_2O_3 aufgezogen, auf eine Säule von 15 g Al_2O_3 gegeben, mit ca. 4 l Fließmittel nach 6.4.6. eluiert.

Ausbeute: 1,1 g = 78,5 % schmieriger Rückstand, wurde fest beim Stehen

Der Rückstand wurde in 60 ml Petrolether (Kp 40 - 60°) heiß gelöst filtriert. Es wuchsen langsam durchscheinende Kristallnadeln.

Ausbeute: 696,1 mg = 63,3 %

Schmelzpunkt: 124 °C

α: 2,422 α_D^{20} : + 214,3° (c = 1,13, MeOH)

$C_{21}H_{24}ClN_3$ (353,5):

Ber.: %C 71,28 %H 6,78 %N 11,88

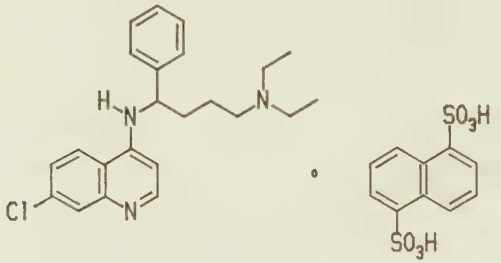
Gef.: %C 71,17 %H 6,92 %N 11,81

IR-Spektrum (cm^{-1}), KBr

3201 m	2978 m	2940 m	2859 m	2826 m	1608 m	1575 s
1542 m	1488 m	1450 m	1429 m	1380 w	1344 m	1324 w
1265 w	1250 w	1131 m	1075 w	1018 w	878 w	811 m
800 m	756 m	704 m	643 m			

(-) 7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat (-)7e

(-)



413,7 mg (-)**6e** in 35 ml MeOH gelöst, wurden mit 5,4 ml NDS-Lösung versetzt, nach 6.4.7. umgesetzt; i.V. eingeengt.

Ausbeute: 503,1 mg = 69,4 %

α: 99,457 α_D^{20} : - 90,5° (c = 0,6, MeOH 60 %)

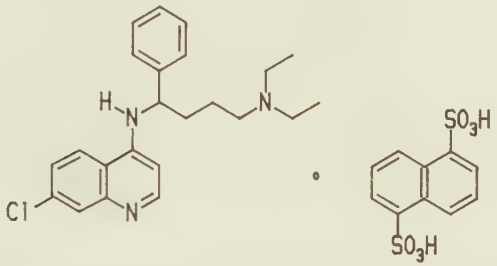
$C_{33}H_{34}ClN_3O_6S_2 \cdot 3\ H_2O$ (722):

Ber.: %C 54,84 %H 4,70 %N 5,54

Gef.: %C 54,58 %H 5,37 %N 5,75

(+) 7-Chlor-4(4-diethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat (+)7e

(+)



534,7 mg (+)**6e** in 35 ml MeOH gelöst, wurden mit 7 ml 0,2 M NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt. Da das Salz nicht kristallisierte, wurde die Lösung i.V. eingeengt.

Ausbeute: 464,9 mg = 49,6 %

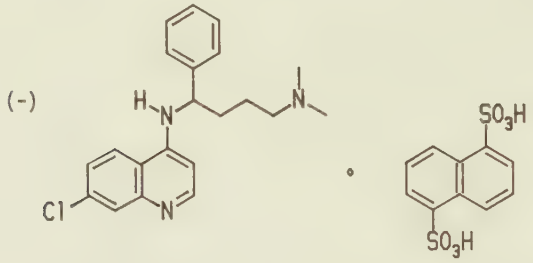
α: 00,559 α_D^{20} : + 90,2° (c = 0,62, MeOH 60 %)

$C_{33}H_{34}ClN_3O_6S_2 \cdot 3\ H_2O$ (722):

Ber.: %C 54,84 %H 4,70 %N 5,54

Gef.: %C 54,79 %H 5,23 %N 5,42

(-) 7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat (-)7b



495 mg (-)6b in 35 ml MeOH gelöst, wurden mit 7 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt; i.V. eingeengt.

Ausbeute: 746,8 mg = 83,3 %

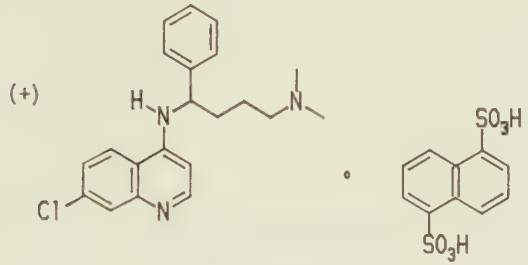
α: 98,901 α_D^{20} : - 106,6° (c = 1,03, MeOH)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_6S_2 \cdot 2\ H_2O$ (676)

Ber.: %C 55,03 %H 5,32 %N 6,21

Gef.: %C 55,60 %H 5,01 %N 6,19

(+) 7-Chlor-4(4-dimethylamino-1-phenylbutylamino)chinolin, 1,5-naphthalindisulfonat (+)7b



495 mg (+)**6b** in 35 ml MeOH gelöst, wurden mit 7 ml NDS-Lösung nach 6.4.7. umgesetzt; i.V. eingeengt.

Ausbeute: 805,6 mg = 89,9 %

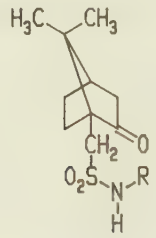
α: 1,16 α_D^{20} : + 105,4° (c = 1,1, MeOH)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_6S_2$ .2 H_2O (676)

Ber.: %C 55,04 %H 5,32 %N 6,21

Gef.: %C 55,56 %H 5,12 %N 6,17

Sulfonamide aus 5a-f

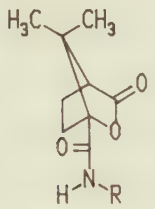


112,5 mg d-Campher-10-sulfonylchlorid wurden in 3 ml Toluol gelöst (Stammlösung A; 0,15 M).

0,1 mmol der Diamine 5a-f wurden jeweils in 1 ml Toluol gelöst (0,1 M Lösungen). Diesen Lösungen wurden je 3 Tropfen Hünigbase (~ 26 mg = 0,2 mmol) zugefügt

Je 0,2 ml der Diaminlösungen wurden mit 0,2 ml Säurechloridlösung A versetzt und bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Reaktion wurde dc verfolgt.

Amide aus 5a-f



Aus 64,8 mg (3 mmol) (-) Camphansäurechlorid wurde in 2 ml Toluol eine 0,15 molare Stammlösung hergestellt. Je 0,2 ml dieser Stammlösung wurden mit je 0,2 ml Diaminlösung (s. Arbeitsvorschrift "Sulfonamide") versetzt. Die Reaktion wurde dc verfolgt.

h Rf-Werte in F_1:

	Amid	Diamin
5a	44 / 50	17
5b	51 / 56	14
5c	45 / 50	9
5d	57 / 61	26
5e	59 / 64	28
5f	55 / 60	24

7. Literaturverzeichnis

1 E.G. NAUCK, Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1975

2 Wkly Epidem. Rec.: No. 35-3 September 1982

3 E. SCHRÖDER, C. RUFER, R. SCHMIECHEN, Pharmazeutische Chemie, Thieme Verlag, Stuttgart - New York 1982

4 In Point of fact 4, 1976 (WHO)

5 E. MUTSCHLER, Arzneimittelwirkungen, 3. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975

6 M. DIETRICH, Dtsch. Ärzteblatt 30/31, 35 (1983)

7 G.R. COATNEY et al., Survey of Antimaterial Agents, Publ. Health Monograph No. 9, Publ. Health Serv. Publ. No. 193 U.S. Governm. Print, Off., Washington D.C. 1953

8 S. EBEL, Synthetische Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim - New York 1979

9 C.J. OHNMACHT et al., J. Med. Chem. 14, 926 (1971)

10 N.N., Chin. Med. J. 92, 811 (1979)

11 L.J. BRUCE-CHWATT, Brit. Med. J. 284, 767 (1982)

12 G. SCHMID, W. HOFHEINZ, J. Am. Chem. Soc. 105, 624 (1983)

13 G. HUDSON, Parasitology 90, 45 (1985)

14 E.J. ARIËNS, K. MOHR, Pharm. Ztg. 43, 2599 (1984)

15 H. AUTERHOFF, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 9. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1978

16 K.T. HARINASUTA, XI. Intern. Congr. f. Trop. Med. and Malaria, Calgary 1984

17 F.I CARROLL et al., J. Med. Chem. 21, 326 (1978)

18 L.H. SCHMIDT et al., Antimicr. Agents. Chemoth. 12, 51 (1977)

19 F.I. CARROLL, J.T. BLACKWELL, J. Med. Chem. 17, 210 (1974)

20 B. RIEGEL, L.T. SHERWOOD, J. Am. Chem. Soc. 71, 1129 (1949)

21 F.Y. WISELOGLE, A Survey of Antimalarial Drugs 1941 - 1945 J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan 1946

22 A. KOROLKOVAS, Grundlagen der molekularen Pharmakologie, Thieme Verlag, Stuttgart 1974

23 G. BLASCHKE et al., Chem. Ber. 111, 2732 (1978)

24 A. HABERKORN et al., Tropenmed. Parasit. 30, 308 (1979)

25 E. FINK et al., Arzneimittelforschung 29, 163 (1979)

26 D.A. SHIRLEY, in: Org. Reactions 8, 28 (1954)

27 H. GILMAN, J.F. NELSON, Recl. trav. Chim. Pays-Bas 55, 518 (1936)

28 F. WINGLER, in: HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie VII/2a, Thieme Verlag, Stuttgart 1958

29 W. COLE, P.L. JULIAN, J. Am. Chem. Soc. 67, 1369 (1945)

30 J. CASON, Chem. Rev. 40, 15 (1947)

31 J.B. CONANT et al., J. Am. Chem. Soc. 46, 1884 (1924)

32 P.A.J. JANSSEN et al., J. of med. and pharm. Chem. 1, 281 (1959)

33 D.S. BRESLOW et al., J. Am. Chem. Soc. 66, 1921 (1944)

34 D.S. BRESLOW et al., J. Am. Chem. Soc. 67, 1472 (1945)

35 R. WILLSTÄTTER, Chem. Ber. 35, 617 (1902)

36 P.J. WAGNER, Org. Mass. Spectr. 3, 1307 (1970)

37 P.A. CRUICKSHANK, J.C. SHEEHAN, J. Am. Chem. Soc. 83, 2891 (1961)

38 W.J. HUMPHLETT et al., J. Am. Chem. Soc. 70, 4020 (1948)

39 D.E. CLARK, H.S. MOSHER, J. Am. Chem. Soc. 72 (1950)

40 Organikum , VEB Deutscher Verlag d Wissenschaften, 10. Aufl., Berlin 1972

41 A. SONN, W. LITTEN, Ber. 66, 1512 (1933)

42 W. BORSCHE, H. HAHN, Ann. 537, 244 (1939)

43 V. EVDOKIMOFF, Gazzetta Chim. Ital. 81, 725 (1951)

44 R.F. REKKER, The hydrophobic fragmental constant Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York 1977

45 D.D. PERRIN, Dissotiation constants of organic bases in aqueons solution, Butterworths, London 1965

46 G. SCHLERF, Dissertation FU Berlin 1983

47 A.R. SURREY, R.A. CUTLER, J. Am. Chem. Soc. 73, 2623 (1951)

48 D.E. PEARSON et al., J. Am. Chem. Soc. 68, 1228 (1946)

49 P. NICKEL, Privatmitteilung

50 D. HOPPE, Nachr. Chem. Tech. Lab. 30, 782 (1982)

51 Y. IZUMI et al., Ang. Chem. 90, 187 (1978)

52 V. PRELOG, D. BEDEKOVIČ, Helv. Chim. Acta 62, 2285 (1979)

53 V. PRELOG et al., Helv. Chim. Acta 62, 2303 (1979)

54 G. LOSSE, K. KUNTZE, Z. Chem. 10, 22 (1970)

55 H. KREBS et al., Ber. 89, 1875 (1956)

56 G. BLASCHKE, Ang. Chem. 92, 14 (1980)

57 E.L. ELIEL, Stereochemie d. Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966

58 V. SCHURIG, Ang. Chem. 96, 733 (1984)

59 G. SOLLADIĖ, R.G. ZIMMERMANN, Ang. Chem. 96, 335 (1984)

60 H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 61, 2773 (1978)

61 H. FURUKAWA et al., Chem. Pharm. Bull. 23, 1626 (1975)

62 A. STOLL, A. HOFFMANN, Helv. Chim. Acta 26, 822 (1943)

63 D.A.A. KIDD, J. Chem. Soc. (London), 4675 (1961)

64 Burger's Medicinal Chemistry, Part 2, 4th Ed. J. Wiley, New York 1979

65 I.M. VINCKE, M. LIPS, Am. Soc. belge Med. trop. 28, 97 (1948)

66 T.S. OSDENE et al., J. Med. Chem. 10, 434 (1967)

67 E. FINK, W. KRETSCHMAR, Z. Tropenmed. Parasitol. 21, 167 (1970)

68 W. PETERS, Chemotherapy and drug resistance in malaria, Academic Press, New York 1970

69 P.E. THOMPSON, Exp. Parasitol. 25, 32 (1969)

70 W. PETERS, Antimalarial Drugs, Part 1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984

71 M.D. YOUNG, Science 153, 1006 (1966)

72 Q.M. GEIMAN, M.J. MAEGHER, Nature 215, 437 (1967)

73 C.J. CANFIELD et al., Am. J. Trop. Med. Hyg. 19, 905 (1970)

74 W. TRAGER, Science 196, 673 (1976)

75 R.E. DESJARDINS, Antimicr. Agents. Chemoth. 16, 710 (1979)

76 H. AUTERHOFF, K.A. KOVAR, Identifizierung von Arzneistoffen-3. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1977

77 E. STAHL, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967

78 E. SCHOTT, Dissertation FU Berlin 1982

79 P. NICKEL et al., DAZ 123, 2210 (1983)

80 P. NICKEL et al., Pharm. Ztg. 130, 81 (1985)

81 M.J. KARTEN, M.L, KANTOR, Ger., Offen. 1.805, 716 ref. C.A. 71, P80916 g

Lebenslauf

Name	Brigitte Wunderlich geb. Clüver
Geburtsdatum	20. September 1952
Geburtsort	Nordhorn
Eltern	Bernd Clüver und Eleonore geb. Falk
Familienstand	verheiratet
Schulbildung	1959 - 1963 Grundschule Auingen 1963 - 1968 Progymnasium Münsingen 1968 - 1971 Elisabeth-Schule Marburg/L.
Beruflicher Werdegang	August 1971 - Juli 1973 Apothekenpraktikum in der Neuen Trauben Apotheke Marburg/L. Sommersemester 1976 - Sommersemester 1979 Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin 24. Januar 1980 Approbation als Apotheker April 1980 Beginn der vorliegenden Dissertation Seit August 1980 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin